

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. med. RUDOLF ZENKER)

Experimentelle Untersuchungen über die kombinierte Anwendung von extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi
und Ernennung zum Privatdozenten
in der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München

vorgelegt

von

Dr. med. Hans G. Borst

aus München

1961

1962

Tag der Probevorlesung: 21. 2. 1962

Tag der Ernennung zum Privatdozenten: 16. 4. 1962

Sonderdruck aus

Langenbecks Archiv klin. Chir., Bd. 302, S. 321—351 (1963)

und Bd. 303, S. 380—403 (1963)

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. ZENKER)

Experimentelle Untersuchungen über die kombinierte Anwendung von extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie* **

I. Pathophysiologie der Auskühlung und Wiedererwärmung

Von

HANS G. BORST

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Oktober 1962)

Einleitung

Die Chirurgie angeborener und erworbener Herzleiden hat seit der Entwicklung der extrakorporalen Gesamtkörperdurchströmung einen glänzenden Aufschwung genommen. Es ist möglich geworden, unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine einfachere Anomalien wie Septumdefekte oder Klappenstenosen unter Sicht des Auges zu beseitigen. Darüber hinaus können heute ausgedehnte rekonstruktive Eingriffe wie die vollkommene Korrektur der Fallotschen Tetralogie, der plastische Ersatz ganzer Klappen oder die Umsetzung der venösen Ostien bei der kompletten Form der Transposition der Gefäße vorgenommen werden.

Mit der Zunahme des Schwierigkeitsgrades der Herzoperationen wurden in gehäufterem Maße Situationen angetroffen, bei welchen sich die Perfusion des Organismus mit einem der Norm angenäherten Durchströmungsvolumen als schwierig bzw. unmöglich erwies. Dies trifft besonders zu für cyanotische Vitien, bei welchen ein großer Teil des Perfusionsvolumens über Bronchialkollateralgefäße in das eröffnete Herz abfließt und somit einerseits der Körperdurchströmung verloren geht, zum anderen aber Orientierung und operatives Vorgehen außerordentlich beeinträchtigt. Das anfallende Blut muß aus dem eröffneten Herzen fortlaufend abgesaugt und sodann entschäumt werden. Die hiermit verbundene Bluttraumatisierung wirkt sich bei den an sich koagulationsgefährdeten cyanotischen Patienten besonders schwerwiegend aus. Technische Probleme hinsichtlich der Anwendung eines vollen künstlichen Kreislaufs ergaben sich ferner bei sehr kleinen Patienten wegen der geringen Durchmesser der zu kanülierenden Hohlvenen und Arterien. Schließlich war es bei bestimmten Eingriffen notwendig, das Herz (Operationen an der Aortenklappe), die Niere (Resektion der

* Habilitationsschrift, Teil I. Der Ludwig-Maximilian-Universität vorgelegt im November 1961.

** Herrn Prof. Dr. R. ZENKER zum 60. Geburtstag.



abdominalen Aorta) oder das Hirn (Versorgung von Aneurysmen) von der künstlichen Zirkulation für längere Zeit auszuschließen, bzw. den Gesamtkreislauf gänzlich zu unterbrechen.

Einen Ausweg aus diesen Schwierigkeiten ergab die Senkung des Stoffwechsels durch Verbindung von extrakorporaler Durchströmung und Hypothermie. Der Physiologe GOLLAN (1952—1955)^{34,35} demonstrierte erstmalig die Vorzüge dieser Methode, indem er Hunde mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs und eines Blutwärmeaustauschgerätes auf 1,5° C abkühlte und sie anschließend wiederbelebte.

In der Folge konnten chirurgische Eingriffe bei stark reduzierter Körpertemperatur entweder unter Aufrechterhaltung des Kreislaufes (JUVENELLE u. SCHIESSLE 1954⁴⁸, SENNING 1954⁴⁹, PEIRCE u. POLLEY 1954⁵⁰, SEALY, BROWN u. YOUNG 1958⁶⁸) oder während langzeitiger Kreislaufunterbrechung (DREW, KEEN und BENAZON 1959²⁶, SHIELDS u. LEWIS 1959⁷⁵ und GORDON, MEYER u. JONES 1960³⁶) durchgeführt werden.

Wie bei der Entwicklung des extrakorporalen Kreislaufes als solchem, stand auch bei der Kombination von künstlicher Durchströmung mit Hypothermie die Frage nach dem reinen Überleben zunächst im Vordergrund. Dabei wurden häufig die umfangreichen, auf dem Gebiet der Oberflächenhypothermie gewonnenen pathophysiologischen Erkenntnisse auf die Perfusionshypothermie angewandt, ohne die wesentlichen Unterschiede der beiden Methoden hinsichtlich Wärmehaushalt, Stoffwechsel und Kreislauf in Rechnung zu stellen.

Die Pathophysiologie der hypothermischen extrakorporalen Durchströmung wurde daher von uns in den vergangenen 3 Jahren einer eingehenderen Untersuchung unterworfen, mit dem Ziel, Richtlinien für die klinische Anwendung dieser Methode herauszuarbeiten. Der vorliegende erste Abschnitt dieser Arbeit befaßt sich mit den durch rasche extrakorporale Abkühlung und Wiedererwärmung gesetzten Veränderungen in Wärmehaushalt und Stoffwechsel. Im einzelnen wurden die Auswirkungen der extrakorporalen Abkühlung und Wiedererwärmung auf a) den Temperaturverlauf in den einzelnen Organen, b) den Calorienumsatz des Gesamtorganismus, c) den Sauerstoffverbrauch des Körpers, d) den Säuren-Basen-Haushalt untersucht.

In zwei weiteren Kommunikationen soll auf die Frage des in Hypothermie erforderlichen extrakorporalen Durchströmungsvolumens, sowie auf die mit langzeitiger Kreislaufstilllegung verbundenen Probleme eingegangen werden.

Methodik

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden 20 Bastard-Hunde beiderlei Geschlechtes verwendet. Zusätzlich mußten für jeden Versuch 2 Spendertiere für die Füllung des extrakorporalen Kreislaufes und zum Ausgleich laufender Blutverluste exsanguiniert werden.



Anaesthesie. Prämedikationen: 30—40 mg Morphinsulfat subcutan, 30—40 min vor Narkosebeginn.

Barbituratnarkose: Pentobarbital*, 25—35 mg/kg Körpergewicht, intravenös.

Muskeler schlaffung: Succinylcholin**, 40 mg intravenös bei Beginn der Operation, danach 20 mg alle 30 min.

Die Spendertiere erhielten ebenfalls Pentobarbital intravenös in einer Dosierung, die zur Herstellung des analgetischen Stadiums gerade ausreichte (etwa 10 bis 15 mg/kg).

Gerinnungshemmung.

Heparin***, 3 mg/kg Körpergewicht intravenös unmittelbar vor Beginn des extrakorporalen Kreislaufes.

Behandlung des Spenderblutes. Dem durch Arteriotomie gewonnenen Spenderblut wurden 30 mg Heparin/Liter zugesetzt. Auf Grund früherer Erfahrungen wurde eine durch Glykolyse erzeugte Ansäuerung durch Zugabe von 80 ml 4% Natriumbicarbonat zu jedem Liter ausgeglichen⁷.

Ventilation. Unmittelbar nach Narkoseeinleitung wurden die Tiere über eine fest eingebaute Trachealkanüle mit einem Beatmungsspirometer verbunden, welches die fortlaufende Registrierung der Sauerstoffaufnahme auch bei eröffnetem Thorax gestattete. Zu diesem Zwecke wurde ein gewöhnliches Benedict-Roth-Spirometer* umgebaut (Abb. 1). Die an einer Rolle aufgehängte, ausbalancierte, sauerstoffgefüllte Glocke des Spirometers wurde in einen Plastikzylinder eingeschlossen. Der Raum zwischen Zylinder und Glocke wurde mit einem druckgesteuerten Respirator mit intermittierend positivem Druck beatmet**. Die beiden Verbindungsrohre des durch Wassermantel abgedichteten Glockeninnenraumes kommunizierten über entsprechende Schlauchverbindungen und ein Y-Stück mit der Trachealkanüle. Zwei Atemventile in der inspiratorischen bzw. der

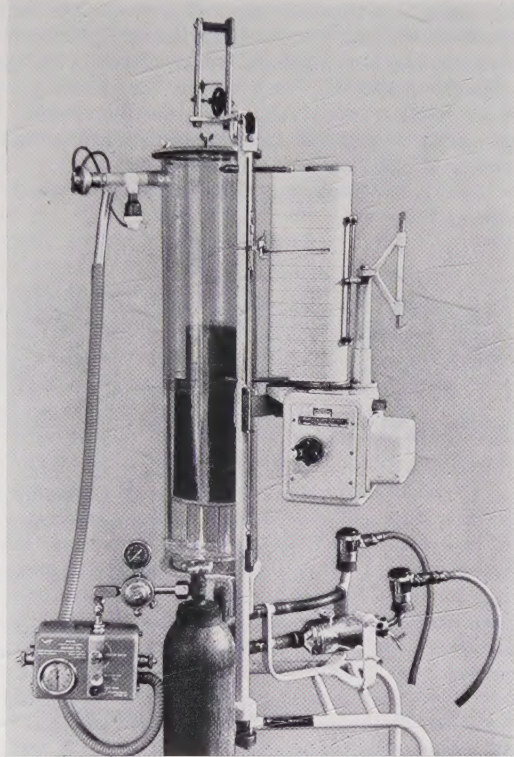


Abb. 1. Beatmungsspirometer zur fortlaufenden Bestimmung der Sauerstoffaufnahme bei eröffnetem Thorax

gestattete. Zu diesem Zwecke wurde ein gewöhnliches Benedict-Roth-Spirometer* umgebaut (Abb. 1). Die an einer Rolle aufgehängte, ausbalancierte, sauerstoffgefüllte Glocke des Spirometers wurde in einen Plastikzylinder eingeschlossen. Der Raum zwischen Zylinder und Glocke wurde mit einem druckgesteuerten Respirator mit intermittierend positivem Druck beatmet**. Die beiden Verbindungsrohre des durch Wassermantel abgedichteten Glockeninnenraumes kommunizierten über entsprechende Schlauchverbindungen und ein Y-Stück mit der Trachealkanüle. Zwei Atemventile in der inspiratorischen bzw. der

* Nembutal Sodium, Abbott Laboratories, Chicago.

** Lythelon, Stickstoffwerke, Linz.

*** Heparin Novo, Mainz.

* Fa. Dargatz, Hamburg.

** Mod. Mark 7, Bird Co., Los Angeles.

expiratorischen Leitung bewerkstelligten einen gerichteten Gasstrom innerhalb des geschlossenen Systems. Zur Kohlensäureabsorption diente ein in die expiratorische Leitung eingebrachter Kalkkanister.

Während der durch den Respirator erzeugten Überdruckphase wurde die Spirometerglocke nach unten gedrückt, so daß sich die Lunge blähte. Beim Abblasen des expiratorischen Ventils am Respirator bewegte die elastische Kraft der Lunge die Glocke wieder nach oben. Die Exkursionen der Glocke konnten durch Verstellung des inspiratorischen Spitzendrucks, die Atemfrequenz durch Veränderung der inspiratorischen Gasströmungsgeschwindigkeit am Respirator variiert werden. Die Registrierung der Glockenbewegungen erfolgte in üblicher Weise mittels Tintenstylus auf geeichtem Papier. Den Papiervorschub besorgte ein elektrisch angetriebenes Uhrwerk. Messung der Gastemperatur im Spirometer mittels Quecksilberthermometer.

Das notwendige Atemminutenvolumen wurde nach der folgenden Formel berechnet⁶⁵:

$$\text{Atemminutenvolumen} = \dot{V}_{O_2} \times 28 \quad (I)$$

wo $\dot{V}_{O_2}$ Sollsauerstoffaufnahme.

Kreislauf. Das Blut wurde mittels vollkklusiver Rollerpumpen* fortbewegt. Durch Verstellung der Drehfrequenz des den Rotor antreibenden Elektromotors konnte das Zeitvolumen der Pumpen verändert werden. Jede Pumpe wurde mit menschlichem Konservenblut von normalem Hämatokrit gegen Widerstände bis zu 2 m Wassersäule bei Bluttemperaturen zwischen 10 und 40° C mehrfach kalibriert. Unabhängig von Widerstand und Temperatur ergab sich eine konstante Eichkurve, die im Bereich von 0,26—3,5 Liter/min linear verlief.

17 von 20 Versuchen wurden unter Verwendung des Drewschen Doppelpumpenprinzips⁹ durchgeführt. Bei diesen Tieren wurde das gesamte dem rechten Ventrikel zufließende venöse Blut über einen durch das Herzohr eingeführten weillumigen Katheter abgeleitet und mittels einer Rollerpumpe in einen in die A. pulmonalis eingebundenen Katheter zurückgeführt. Der linke Vorhof wurde durch das linke Herzohr ebenfalls kanüliert. Das in ein gegenüber der Atmosphäre offenes Reservoir abgeleitete Blut wurde mittels einer zweiten Rollerpumpe zur rechten A. femoralis weitergeleitet. In die arterielle Zuleitung war ein Wärmeaustauschgerät**⁷⁸ eingeschaltet. Das Wasser wurde der Hausleitung entnommen. Eine thermostatisch geregelte Mischbatterie*** ermöglichte die Einstellung und Konstanterhaltung von Wassertemperaturen zwischen 10 und 45° C. Das Wasserstromvolumen betrug immer 30 Liter/min. Zur Füllung des extrakorporalen Kreislaufs wurde etwa 1 Liter Blut benötigt. Bei Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde zur vollkommenen Trennung des rechten und des linken Kreislaufs die Art. pulmonalis um den eingeführten Katheter ligiert. Die Umdrehungszahl der linken, arteriellen Pumpe wurde konstant gehalten, die Drehfrequenz der rechten Pumpe folgte derjenigen der linken.

Bei 3 Versuchen (Abschnitt Säuren-Basen-Haushalt) wurden Kreislauf und Atmung mit Hilfe eines Pemco Pumpenoxygenators* künstlich aufrechterhalten.

Meßtechnik. 1. Messung des Fördervolumens der Perfusionspumpen: durch Auszählung der Drehfrequenz des Pumpenankers.

2. Blutdruckmessung in der A. femoralis.

* Mark Co., Randolph, Mass.

** Brown-Harrison Heat Exchanger, Harrison Radiator Co., N. Y.

*** Fa. Grohe, Lahr.

* Pemco Co., Cleveland, Ohio.

Druckelement: Strain-gauge, Modell Statham, P 23 D*.

Druckmeßverstärker: Modell Müller u. Zaun**.

Schreibsystem: Schwarzer- bzw. Hellige-Mehrkanaldirektschreiber***.

Vor und nach jedem Versuch wurde das System mit einem Quecksilbermanometer geeicht.

3. Messung des Sauerstoffverbrauches mittels Beatmungsspirometer. Korrektur der Meßwerte des Sauerstoffverbrauches auf Standardbedingung (STPD) mit Hilfe von Spirometertemperatur und mittlerem Barometerdruck des Versuchstages.

4. Bestimmung der Blutgaswerte: Sauerstoffgehalt, Sauerstoffkapazität und Kohlensäuregehalt mit dem manometrischen Van Slyke-Gerät. Doppelbestimmungen für O₂ bzw. CO₂ hatten eine Fehlerbreite von $\pm 0,2$ Vol.-% bzw. $\pm 0,45$ Vol.-%.

Berechnung von Sauerstoffsättigung, Sauerstoffdruck, Kohlensäuredruck und Standardbicarbonat (Alkalireserve im Plasma bei 37° C, 40 mm Hg P_{CO₂} und voller Sauerstoffsättigung) nach den bei BARTELS u. a.⁶ angegebenen Methoden.

Temperaturkorrekturen von p_H, P_{CO₂} mit Hilfe der am Abnahmeort gleichzeitig ermittelten Bluttemperaturen: Für p_H nach ROSENTHAL⁶⁴, für P_{CO₂} nach BRADLEY, STUFFEL und SEVERINGHAUS¹⁵⁻¹⁸.

5. Bestimmung der Stoffwechselprodukte im Blut: Milchsäure und Brenztraubensäure fermentativ nach den von HOHORST, KREUTZ u. BÜCHER⁴³ angegebenen Methoden. Dem Blut wurde sofort nach Abnahme Perchlorsäure zugesetzt, die Röhrchen in ein Eisbad gebracht und wenige Minuten später zentrifugiert. Alle Messungen erfolgten 2—8 Std nach der Blutabnahme.

Folgende Ausgangswerte wurden vor Beginn des extrakorporalen Kreislaufs unter Narkose gemessen:

Blutmilchsäure: 18,4 mg.-% (10,3—28,0).

Brenztraubensäure: 0,68 mg.-% (0,29—0,79).

Die Fehlerbreite bei beiden Bestimmungen betrug $\pm 5\%$.

6. Temperaturmessungen:

a) In Oesophagus, Rectum und Blut: Widerstandsthermometer Direktschreibung auf 6-Kanalgerät*. Fehlerbreite $\pm 0,4^\circ$ C.

b) Im Gewebe: Kupfer-Konstantan-Thermoelemente. Galvanometrische Anzeige**. Fehlerbreite $\pm 0,5^\circ$ C.

Ergebnisse

1. *Wärmehaushalt.* a) *Der Verlauf der Organtemperaturen bei totaler extrakorporaler Durchströmung.* Auskühlung auf eine Oesophagustemperatur von 16—20° C in 16—25 min, zehn Tiere. Auskühlung auf eine Oesophagustemperatur von 12° C bzw. 11° C in 30 bzw. 50 min. Zwei Tiere. Wiedererwärmung auf eine Oesophagustemperatur von 36,5—39° C in 20—30 min, sieben Tiere. Sämtliche Versuche wurden unter Anwendung des Doppelpumpenprinzips bei „totaler Durchströmung“ durchgeführt. Perfusionsvolumen in jedem Versuch konstant zwischen 70 und 98 ml/kg/min. Wassertemperatur bei Kühlung 9—10° C, bei Wiedererwärmung 40—43° C. Temperaturmessung im Oesophagus,

* Hato Ray Co., Los Angeles.

** Fa. Vogel, Gießen.

*** Fa. Schwarzer, München. — Fa. Hellige, Freiburg.

* Fa. Ellab, Kopenhagen.

** Fa. Netheler und Hintz, Hamburg.

in den arteriellen und venösen Blutleitungen und im Rectum mittels Kontaktelektroden; in Hirnstamm, Herz, Niere, Leber, Muskel und Haut mit Einstichelektroden; bei sieben Tieren auch im venösen Blut von Herz, Niere, Leber und einer unteren Extremität. Gleichzeitige Messung der Muskeltemperatur an sechs Stellen in der unteren Extremität mittels Einstichelektroden bei diesen sieben Versuchen.

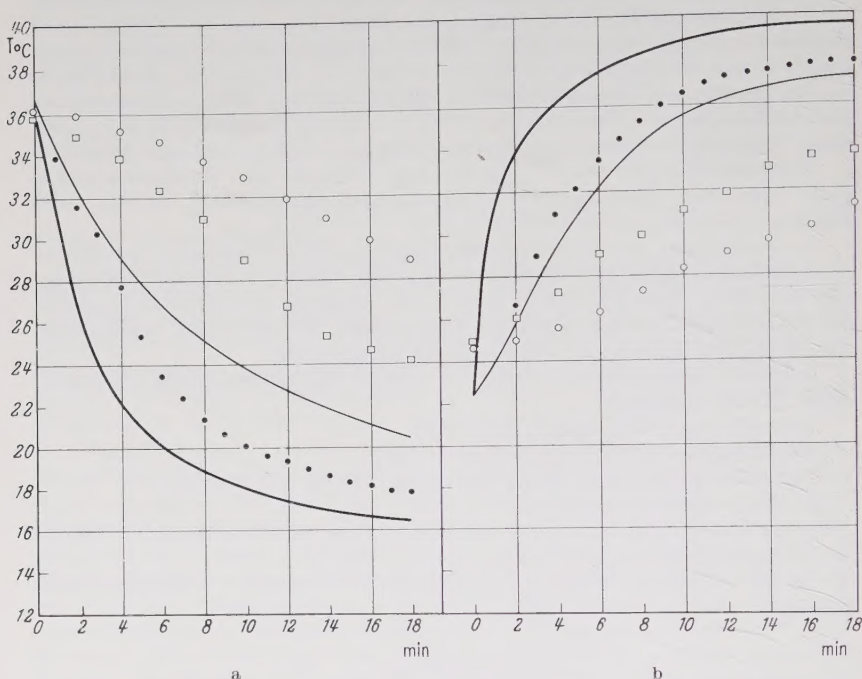


Abb. 2a u. b. Temperaturverlauf im arteriellen und im venösen Mischblut, Muskulatur und Rectum bei rascher extrakorporaler Auskühlung (a) und Wiedererwärmung (b). Nach 18 min wird die Wassertemperatur auf 22° C eingestellt. 20 min später (Beginn der Wiedererwärmung) ist ein weitgehender Angleich der einzelnen Temperaturen aneinander erreicht. • Oesophagus, ○ Rectal, □ Muskel, — arterielles Blut, — venöses Blut

Abb. 2 zeigt an Hand eines typischen Versuches die Wirkung der extrakorporalen Auskühlung und Wiedererwärmung auf die im arteriellen und im venösen Mischblut, in Oesophagus, Muskel und Rectum gemessenen Temperaturen. Die rasche Änderung der arteriellen Bluttemperatur erzeugt erhebliche Temperaturunterschiede zwischen den einzelnen Organen. Diese Temperaturdifferenzen sind zu Beginn der Auskühlung und der Wiedererwärmung, d. h. bei Vorliegen der weitesten Temperaturgradienten zwischen arteriellem Blut und Gewebe am größten, um mit fortschreitender Kühlung bzw. Wiedererwärmung immer mehr abzunehmen. Die Oesophagustemperatur folgt der arteriellen

Bluttemperatur mit relativ geringer Verzögerung, während Muskel- und Rectaltemperaturen nur langsam absinken bzw. wieder ansteigen.

In den folgenden Abb. 3—6 sind die in den Kernorganen (Niere, Herz, Leber und Hirn) gemessenen Temperaturen in Bezug zur Oesophagustemperatur gebracht. Diese Beziehung wurde gewählt, da die

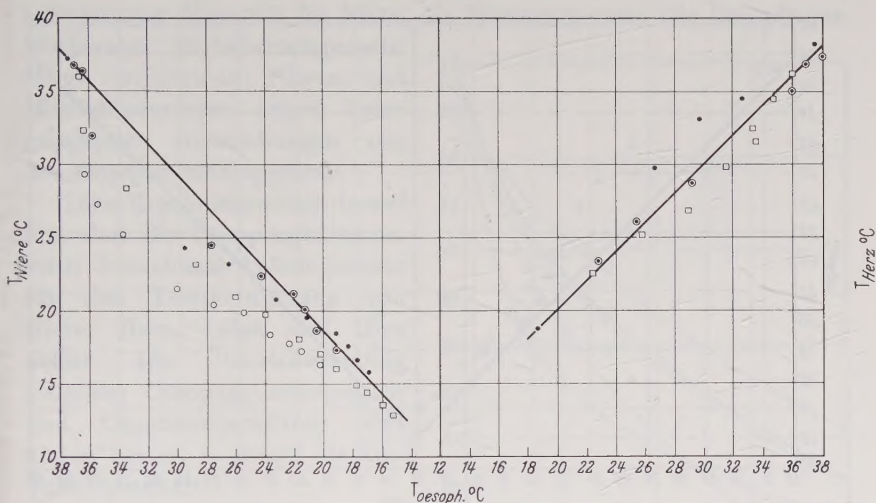


Abb. 3

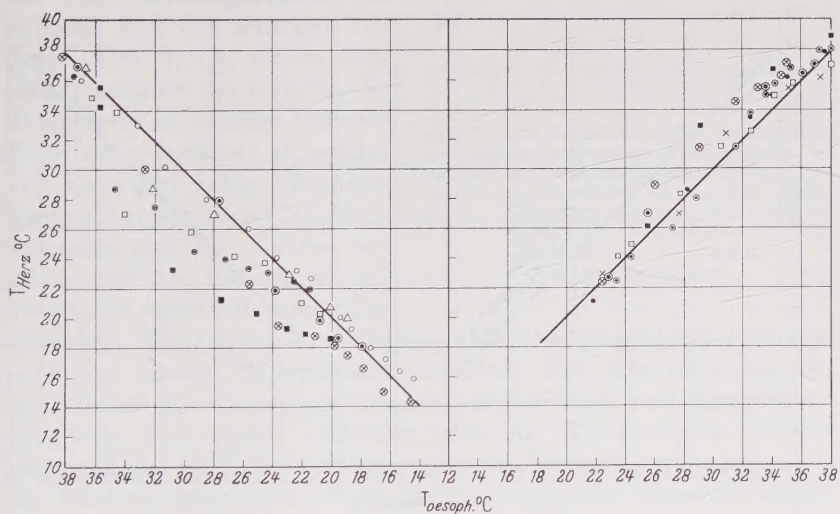


Abb. 4

Abb. 3 u. 4. Die Beziehung zwischen Oesophagustemperatur, Nierentemperatur (Abb. 3) und Herztemperatur (Abb. 4) bei extrakorporaler Auskühlung (links) und bei Wiedererwärmung (rechts). Die ausgezogene Linie zeigt perfekte Korrelation zwischen Organ- und Oesophagustemperatur an. Für jeden Versuch wurde ein anderes Symbol gewählt

Oesophagustemperatur, als klinisch leicht meßbare Größe, in der Literatur am häufigsten als Referenz benützt wird. Die ausgezogenen Linien in den Abbildungen zeigen perfekte Korrelation zwischen Organtemperatur und Oesophagustemperatur an. Im Mittel sinken Nieren- und Herztemperaturen (Abb. 3 bzw. 4) rascher ab als die Oesophagustemperatur.

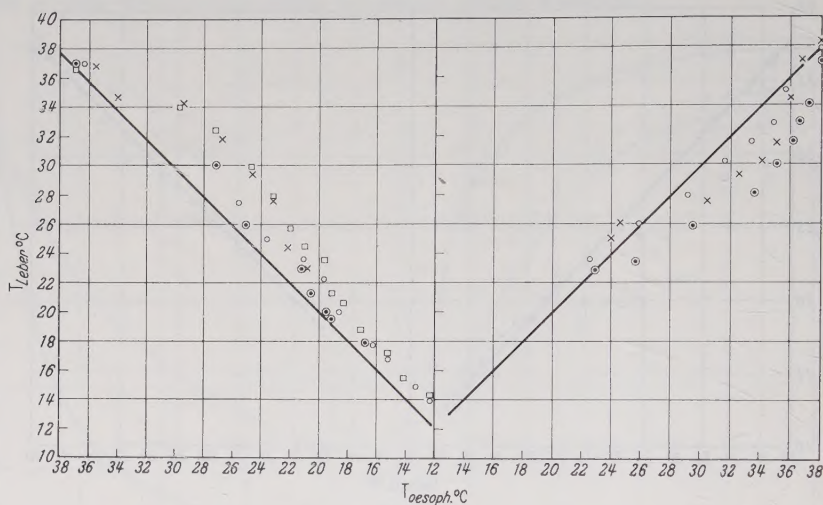


Abb. 5

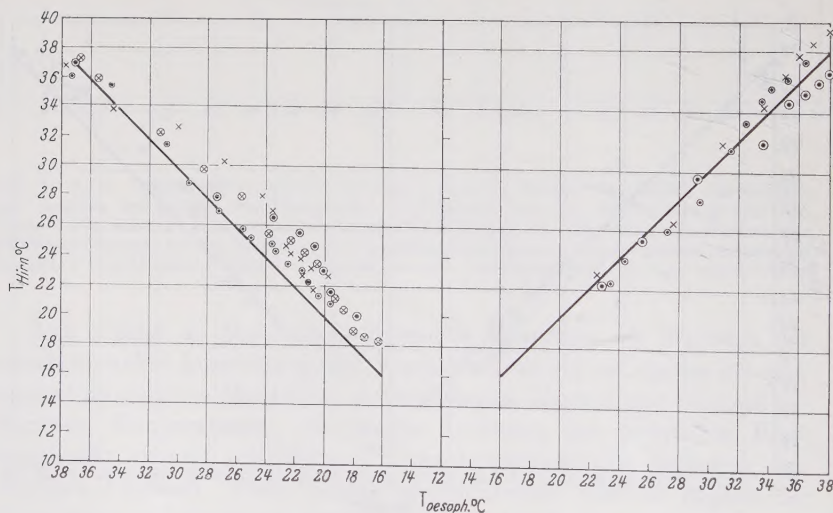


Abb. 6

Abb. 5 u. 6. Die Beziehung zwischen Oesophagustemperatur und Lebertemperatur (Abb. 5) und Hirntemperatur (Abb. 6) bei extrakorporaler Auskühlung (links) und bei Wiedererwärmung (rechts). Die ausgezogene Linie zeigt perfekte Korrelation zwischen Organ- und Oesophagustemperatur an. Für jeden Versuch wurde ein anderes Symbol gewählt

Unterhalb von etwa 28° C werden diese Temperaturdifferenzen immer kleiner, um schließlich fast zu verschwinden.

Leber- und Hirntemperaturen (Abb. 5 bzw. 6) hinken hinter der Oesophagustemperatur nach. Auch diese Temperaturunterschiede werden mit fortlaufender Auskühlung geringer. Während der Wiederaufwärmung übertrifft im Mittel die Herztemperatur die Oesophagustemperatur; die Lebertemperatur steigt verzögert an. Nieren- und Hirntemperaturen zeigen keine gerichteten Abweichungen von der Oesophagustemperatur.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Oesophagustemperatur brauchbare Anhaltspunkte für den Temperaturgang von Niere, Herz, Leber und Hirn liefert. Die Übereinstimmung zwischen Oesophagustemperatur und Organtemperaturen wird um so besser, je länger die Auskühlung anhält.

Ein ähnliches Verhalten zeigten die Bluttemperaturen im venösen Blut der zentralen Organe (Abb. 7). In sieben Versuchen sank bei der Kühlung die Temperatur im venösen Blut der Niere am schnellsten ab, gefolgt von Herz und Leber. Bei einer Temperatur von etwa 22° C überschritten sich die Kurven der Niere und des Herzens in der Weise, daß nun das Herz schneller auskühlte als alle anderen Organe.

Die Oesophagustemperatur lag auch bei diesen Experimenten innerhalb des Kurvenbündels der unmittelbar lebenswichtigen Organe. Abweichend vom Temperaturgang der Kernorgane verhielten sich die Temperaturen in der Körperschale. In allen Fällen war die Temperaturänderungsrate der Haut am geringsten. Weit auseinandergehende Meßwerte zeigten die durch Einstichelektroden ermittelten Muskeltemperaturen, unabhängig von der topographischen Lage der Fühler in den verschiedenen Muskelregionen (Kopf, Bauch, Rücken oder Extremitäten). So wurden z.T. Temperaturdifferenzen bis zu 12° zwischen Muskelmeßstelle und

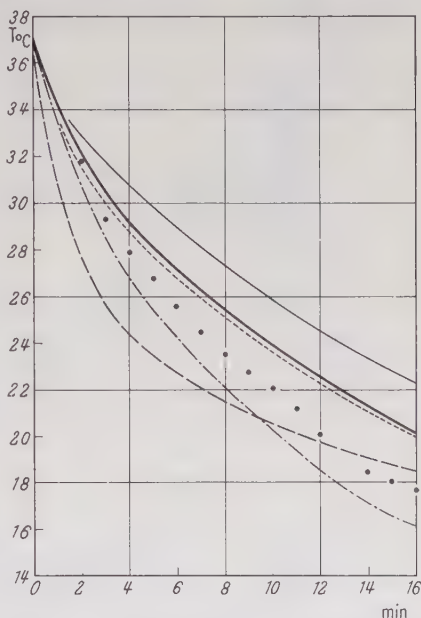


Abb. 7. Das Verhalten der im venösen Blut der Organe gemessenen Temperaturen bei rascher extrakorporaler Auskühlung. Die Oesophagustemperatur ist ebenfalls dargestellt. Temperaturmessung jede Minute. — · — · Herz, — — — Niere, - - - - - VCS, — Leber, — Extr., ●●●●● Oesophagus

Oesophagus, z. T. aber ein dem Oesophagus angenäherter Temperaturgang beobachtet. Muskelmeßstellen mit hoher Auskühlungsrate zeigten häufig einen verzögerten Wiederanstieg bei der Aufwärmung. Kleine Verschiebungen der Elektroden hatten erheblichen Einfluß auf die beobachtete Geschwindigkeit der Temperaturänderung. Nur durch gleichzeitige

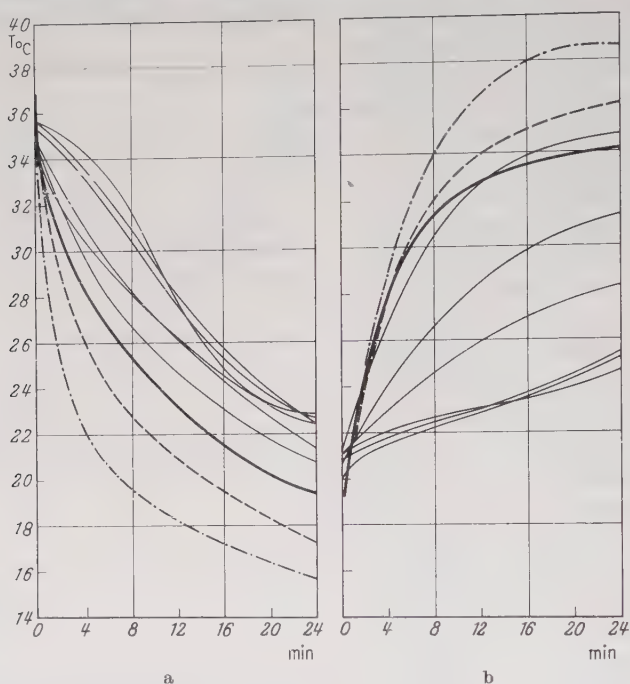


Abb. 8a u. b. Das Verhalten der Temperaturen in der Muskulatur, im venösen Blut der Extremitäten, im venösen Mischblut und im Oesophagus bei rascher extrakorporaler Auskühlung und Wiedererwärmung. Temperaturmessung minütlich. — Muskel, — — — Extremität, venös, - - - venöses Mischblut, - · - · - Oesophagus

Messung in zahlreichen Muskelgruppen ließ sich ein Einblick in das Verhalten der Temperaturen gewinnen. Abb. 8 zeigt einen typischen Versuch, bei welchem Muskeltemperaturen an sechs Stellen an einer unteren Extremität gleichzeitig mit der Temperatur des aus diesen Gebieten abströmenden Blutes gemessen wurden. Der Temperaturverlauf des venösen Mischblutes und des Oesophagus ist ebenfalls dargestellt. Es ergibt sich aus dieser Abbildung, daß die Auskühlungsrate der Muskulatur im Mittel die Geschwindigkeit der Aufwärmung übertrifft. Die Abbildung zeigt weiterhin einen bemerkenswerten Unterschied zwischen der Temperatur des venösen Extremitätenblutes und der Muskulatur. In allen Fällen lag die Temperatur des aus den Extremitäten abgeleiteten Blutes während der Kühlung weit unter der mit Einstichelektroden

gemessenen durchschnittlichen Muskeltemperatur, bei der Wiedererwärmung oberhalb derselben.

b) Die Größe des Wärmeentzuges während der extrakorporalen Auskühlung. Die Beobachtung einer ungleichmäßigen Auskühlung der einzelnen Organe bei extrakorporaler Temperaturänderung gab Veranlassung zur Berechnung des stattfindenden Wärmeentzuges. Zu diesem Zweck wurde der aktuelle Calorienverlust dem bei einheitlicher Auskühlung möglichen Wärmeverlust gegenübergestellt. Der aktuelle Calorienverlust der Versuchstiere wurde nach Gleichung II aus der arterio-venösen Temperaturdifferenz und dem Perfusionsvolumen berechnet:

Cal._{aktuell} = $0,9 \times Q \times (\delta_a - \delta_v) \times dt$ } (II)

wo Cal._{aktuell} = Calorienverlust in kg Calorien, 0,9 die spezifische Wärme des Blutes⁷⁸, Q das Perfusionsvolumen in l/min und $(\delta_a - \delta_v) \times dt$ die integrierte arterio-venöse Bluttemperaturdifferenz zwischen Zeit 0 und Zeit t .

Ebenfalls berechnet wurde der potentielle Calorienverlust, d.h. derjenige Wärmeentzug, der einer einheitlichen Auskühlung auf die jeweilige Oesophagustemperatur entspräche:

$$\text{Cal.}_{\text{potentiell}} = 0,85 \times (\Delta \delta) \times \text{kg} \quad \text{(III)}$$

wo Cal._{potentiell} = Calorienverlust in kg Calorien, 0,85 = die mittlere spezifische Wärme des Gesamtorganismus⁷⁸, $\Delta \delta$ = die Temperaturänderung ($^{\circ}\text{C}$) und kg = das Körpergewicht des Tieres.

Abb. 9 zeigt drei Versuche, bei welchen derartige Berechnungen vorgenommen wurden. Die Punkte beschreiben den Verlauf des tatsächlichen Wärmeverlustes in Beziehung zur Oesophagustemperatur, die Geraden den potentiellen Wärmeverlust einer einheitlichen Auskühlung. Es ist aus der Abbildung zu ersehen, daß der aktuelle Wärme-

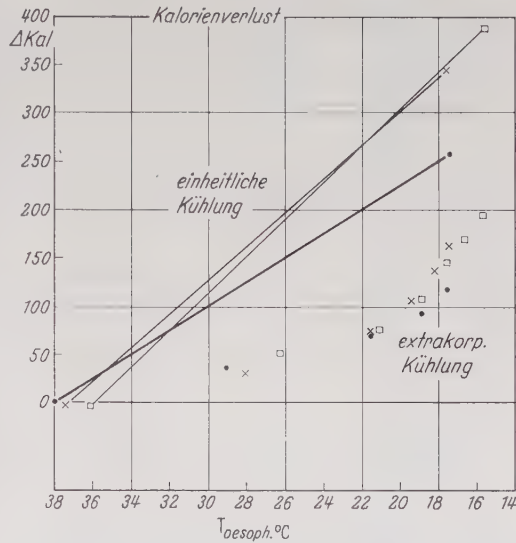


Abb. 9. Die Beziehung zwischen Oesophagustemperatur und Wärmeentzug. Die Geraden entsprechen einer einheitlichen Auskühlung des Gesamtorganismus auf die jeweilige Temperatur (potentieller Wärmeverlust). Die Symbole zeigen den aktuellen Wärmeentzug. Mit sinkender Temperatur nimmt die Auskühlungsgeschwindigkeit des Oesophagus ab, der aktuelle Calorienentzug steigt an. ●●●● Exp. Nr. 9, 15,8 kg; □□□□ Exp. Nr. 11, 20,6 kg; ×××× Exp. Nr. 12, 20,0 kg. Perfusionsvolumen 80 ml/kg/min

entzug weit hinter dem potentiellen zurück bleibt. Mit fortschreitender Temperatursenkung steigt der aktuelle Wärmeentzug an, erreicht aber am Ende der Auskühlung erst etwa 60% des potentiellen Wertes.

2. Stoffwechsel. a) *Das Verhalten des Sauerstoffverbrauches des Organismus bei uneinheitlicher und bei einheitlicher Temperatursenkung.* Zehn Tiere wurden auf Oesophagustemperaturen zwischen 15,8 und

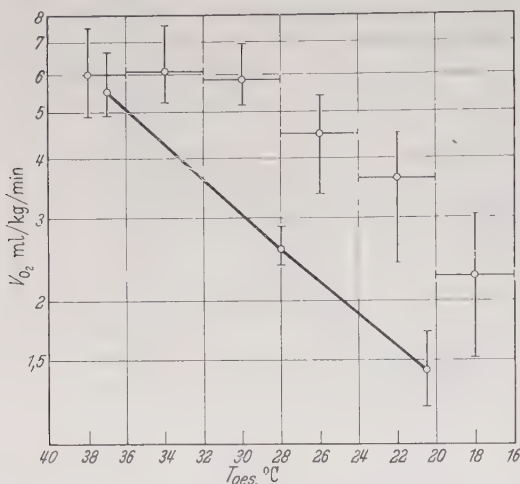


Abb. 10. Die Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme von der Oesophagustemperatur in semilogarithmischer Darstellung. Die ausgezogene, annähernd gerade Linie zeigt den Temperaturgang des Sauerstoffverbrauches bei einheitlicher Auskühlung auf 28° C (vier Tiere, sechs Messungen) und auf 20° C (sieben Tiere, 15 Messungen). Die Kreuze zeigen Mittelwerte und Streuung des Sauerstoffverbrauches bei rascher extrakorporaler Auskühlung auf Oesophagustemperaturen von 16–20° C in 18–25 min (weitere zehn Tiere)

20° C in 18–25 min ausgekühlt, sechs dieser Tiere auf eine Oesophagustemperatur von 37–39,5° C in 20 bis 31 min wieder aufgewärmt. Perfusionsvolumina konstant zwischen Werten von 70 und 98 ml/kg/min.

Vier weitere Tiere wurden auf eine Körpertemperatur von 28° C, sieben Tiere auf 20° C *einheitlich* ausgekühlt. Die Kühlung wurde so lange fortgesetzt, bis die an mehreren Stellen gemessene Muskeltemperatur 28 bzw. 20° C erreicht hatte. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Temperaturen der Kernorgane die jeweilige

Endtemperatur weit unterschritten. Durch entsprechende Einstellung der Wassertemperatur wurden sodann die relativ kühleren, zentralen Organe auf 28 bzw. 20° C wieder aufgewärmt.

Die beatmungsspirometrische Messung des Sauerstoffverbrauches von 27 Hunden bei Körpertemperaturen zwischen 36 und 38° C ergab folgende Werte: *mittlerer Sauerstoffverbrauch* (STPD): 5,74 ml/kg/min ($2\sigma = \pm 1,57$) oder 145 ml/m² Körperoberfläche pro Minute ($2\sigma = \pm 37,9$). Ein signifikanter Unterschied zwischen bei Spontankreislauf und bei Perfusion erhaltenen Werten ließ sich nicht feststellen, wenn die Messungen bei vergleichbaren Körpertemperaturen erfolgten.

Im folgenden ist nun das Verhalten des Gesamtsauerstoffverbrauches während rascher extrakorporaler Auskühlung und Wiedererwärmung sowie bei einheitlicher Auskühlung auf 28° C und auf 20° C dargestellt.

Abb. 10 zeigt den Temperaturgang des Sauerstoffverbrauches bezogen auf die Oesophagustemperatur bei einheitlicher und bei uneinheitlicher Auskühlung. Die logarithmische Darstellung des Sauerstoff-

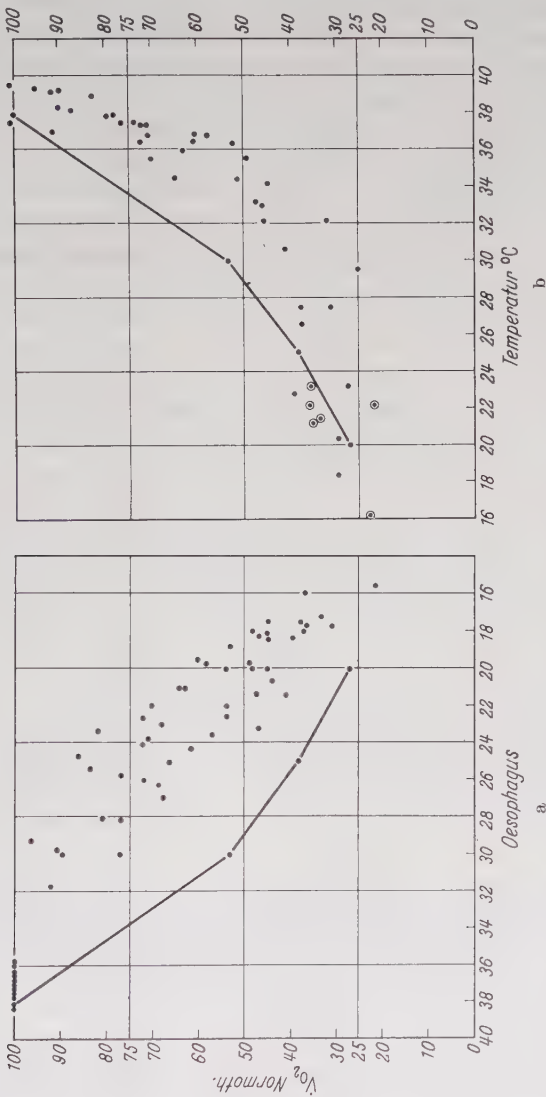


Abb. 11 a. u. b. Die Beziehung zwischen Oesophagustemperatur und Gesamtsauerstoffaufnahme bei extrakorporaler Auskühlung (Abb. 11 a, zehn Tiere) und bei Wiedererwärmung (Abb. 11 b, sieben Tiere). Die ausgezogene Exponentialkurve stellt den Temperaturgang des Gesamtsauerstoffverbrauches bei Auskühlung im Eiswasserbad dar (BRENDDEL u. a. 1958). Eingekreiste Punkte: einheitliche Auskühlung auf die Bezugstemperatur mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs

verbrauches zeigt eine streng temperaturabhängige, der Arrheniusschen Gleichung folgende Reaktion bei einheitlicher Auskühlung (Gerade). Bei 28° C beträgt der Sauerstoffverbrauch etwa 47 % des normothermischen Ausgangswertes, bei 20,5° C etwa 27 %. Demgegenüber nimmt

die Sauerstoffabnahme bei rascher und uneinheitlicher Auskühlung nur verzögert ab. Bei Erreichen einer Oesophagustemperatur von 28°C beträgt sie noch etwa 90% des Ausgangswertes, bei 20° etwa 50%.

Die ausgezogene Kurve in Abb. 11a und b zeigt den Temperaturgang des Sauerstoffverbrauches, wie er von BRENDL, ALBERS und USINGER¹⁴ bei Auskühlung im Eiswasserbad ermittelt wurde. Es ergibt sich eine gute Übereinstimmung der Werte dieser Kurve mit den bei einheitlicher extrakorporaler Auskühlung erhaltenen Werten des Sauerstoffverbrauches (Gerade in Abb. 10).

Abb. 11a zeigt wiederum ein nur verzögertes Absinken des Gesamtsauerstoffverbrauches, bezogen auf die Oesophagustemperatur bei rascher extrakorporaler Auskühlung. Während der Wiederaufwärmung (Abb. 11b) nimmt die Sauerstoffaufnahme nur langsam zu und ist nach Erreichen der ursprünglichen Oesophagustemperatur noch nicht in den Ausgangsbereich zurückgekehrt.

Abb. 11a zeigt wiederum ein nur verzögertes Absinken des Gesamtsauerstoffverbrauches, bezogen auf die Oesophagustemperatur bei rascher extrakorporaler Auskühlung. Während der Wiederaufwärmung (Abb. 11b) nimmt die Sauerstoffaufnahme nur langsam zu und ist nach Erreichen der ursprünglichen Oesophagustemperatur noch nicht in den Ausgangsbereich zurückgekehrt.

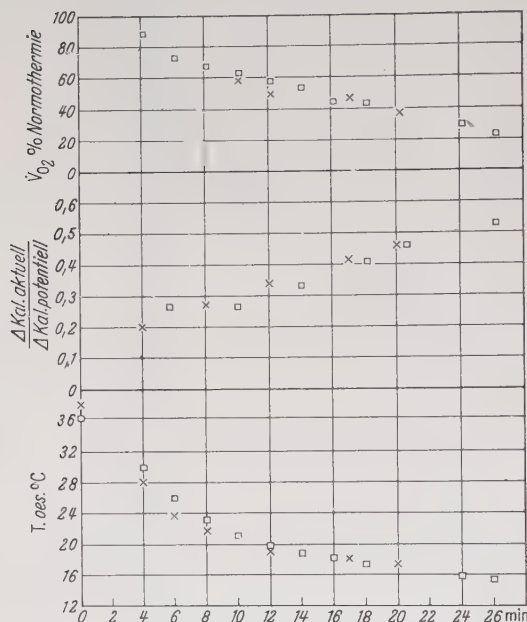


Abb. 12. Gesamtsauerstoffaufnahme, Wärmeentzug und Oesophagustemperatur in bezug zur Dauer der Auskühlung (zwei Tiere)

In Abb. 12 sind Sauerstoffverbrauch, Wärmeentzug und Oesophagustemperatur in Beziehung zur Dauer der Auskühlung gebracht. Die Oesophagustemperatur nimmt rasch ab, die Gesamtsauerstoffaufnahme folgt nur verzögert. Bei einer Oesophagustemperatur von 15°C ist sie auf etwa 22% des normothermischen Ausgangswertes abgefallen. Das Verhältnis von aktuellem zu potentiell Wärmeentzug nimmt mit fortschreitender Auskühlung zu, erreicht nach 26 min aber erst einen Wert von etwa 0,6. Es läßt sich hieraus schließen, daß innerhalb des Organismus noch relativ warme Zonen vorliegen müssen. Angesichts der erheblichen Senkung der Sauerstoffaufnahme können diese Gebiete (Knochen, Fett?) stoffwechselmäßig nicht sehr bedeutsam sein. Die Abbildung zeigt weiter, wie schwierig es ist, eine wirklich einheitliche

Temperatursenkung mit Hilfe der extrakorporalen Blutkühlung zu erreichen.

Aus den in Abb. 10—12 dargestellten Daten ist zu ersehen, daß die Oesophagustemperatur kein brauchbares Maß für die Größe der Sauerstoffaufnahme des Organismus während der extrakorporalen Auskühlung und Wiedererwärmung liefert. Wird die Muskeltemperatur mit der Sauerstoffaufnahme in Beziehung gesetzt, so ergibt sich eine bessere Übereinstimmung mit den für einheitliche Auskühlung charakteristischen Werten. Allerdings verursacht der unterschiedliche Temperaturgang einzelner Muskelmeßstellen eine sehr große Streuung.

b) Die Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt. Auskühlung auf Oesophagustemperaturen von 16—20° C in 16—22 min. Abnahme von Proben aus dem arteriellen Blut vor Passage des Wärmeaustauschers unmittelbar vor Beginn der Kühlung und bei Erreichen der tiefsten Oesophagustemperatur.

Gruppe A: 7 Tiere. Doppelpumpenprinzip, Beatmung mit reinem Sauerstoff, Perfusionsvolumen konstant zwischen 80 und 95 ml/kg/min.

Gruppe B: Drei weitere Tiere wurden bei totalem kardiopulmonalen Bypass ausgekühlt. Perfusionsvolumina konstant zwischen 90 und 100 ml/kg/min. Gasaustausch im Oxygenator (97% O₂, 3% CO₂).

Aus der Tabelle ergibt sich ein auskühlungsbedingter Abfall der Kohlensäurespannung sowie ein Ansteigen des pH-Wertes im arteriellen Blut, unabhängig davon, ob der Gasaustausch in der Lunge (Gruppe A) oder im künstlichen Oxygenator (Gruppe B) stattfindet. Die Tiere der Serie A wurden gegenüber denjenigen der Serie B relativ hypoventiliert

Tabelle. Säuren-Basen-Haushalt bei extrakorporaler Auskühlung auf Oesophagustemperaturen von 16—20° C bei konstanter Ventilation

Ver- such Nr.	NT	HT	NT	HT	NT	HT	NT	HT	NT	HT	NT	HT
	Pco ₂ t mm Hg		pH t		AR _p mMol/L		T ₄₀ mMol/L		MS mg- %		BTS mg- %	
Gruppe A												
17	42,1	18,0	7,290	7,662	25,60	25,50	20,8	17,7	19,6	31,4	0,28	0,63
19	46,4	25,4	7,326	7,492	21,40	21,20	18,0	18,4	29,4	29,7	1,40	1,23
20	68,8	32,6	7,154	7,351	18,72	17,17	15,3	14,8	44,5	49,4	0,64	0,62
21	47,6	19,7	7,329	7,597	23,14	23,74	19,4	20,6	29,8	29,7	0,64	0,25
22	45,6	29,1	7,359	7,501	24,40	23,00	20,1	18,8	10,6	12,2	0,46	0,23
23	45,0	19,7	7,234	7,450	18,10	16,20	15,7	14,7	—	—	—	—
Gruppe B												
X	40,4	21,2	7,297	7,562	20,20	21,90	17,3	19,5	46,1	47,7	3,02	1,68
XIV	30,0	18,9	7,348	7,520	20,50	20,00	18,3	18,7	73,2	75,6	1,37	2,59
XVI	29,9	18,0	7,505	7,653	25,70	24,90	22,2	20,8	42,8	47,6	—	—
m	44,0	22,5	7,316	7,532	22,00	21,51	18,6	18,2	37,0	40,4	1,11	1,03

Alle Abnahmen aus dem arteriellen Blut vor Passage durch den Wärmeaustauscher. Korrektur von pH und Pco₂ unter Verwendung der am Abnahmestort gemessenen Bluttemperatur.

(höhere Ausgangskohlensäuredrucke). Die Bicarbonatwerte in Plasma und Blut, ebenso wie Milchsäure und Brenztraubensäure zeigen bei beiden Gruppen keine gerichteten temperaturbedingten Veränderungen.

Die extrakorporale Auskühlung bei hohen Perfusionsvolumina und bei konstanter Ventilation erzeugt nach diesen Befunden eine erhebliche Zunahme des p_{H} -Wertes und einen starken Abfall der Kohlensäurespannung im arteriellen Blut, d. h., auf normothermische Bedingungen bezogen, eine respiratorische Alkalose. Innerhalb der relativ kurzen Auskühlungszeiten ist keine nennenswerte Produktion von nichtflüchtigen Säuren zu beobachten.

Besprechung der Ergebnisse

Wärmehaushalt. Im vorliegenden ersten Abschnitt dieser Arbeit wurden die durch rasche extrakorporale Auskühlung und Wiedererwärmung gesetzten Veränderungen in Wärmehaushalt und Stoffwechsel einer eingehenden Untersuchung unterzogen. In bezug auf den Wärmehaushalt ergaben sich wesentliche Unterschiede zwischen extrakorporaler Hypothermie und Oberflächenauskühlung. Bei Auskühlung im Eiswasserbad sind Größe und Geschwindigkeit der konduktiven Wärmeverluste abhängig von der Temperatur des umgebenden Mediums, von der Größe und von den Wärmeleitverhältnissen der Körperoberfläche. Die Größe des vorwiegend konvektiven Wärmeentzuges des Körperinneren wird maßgeblich beeinflusst vom Zustand des Kreislaufs. Die relativ schlechte Leitfähigkeit der Haut und des Fettgewebes, zusammen mit einer kältebedingten Drosselung der Hautzirkulation, setzen dem Wärmeentzug enge Grenzen. Die arterielle Bluttemperatur sinkt nur langsam ab; größere Temperaturunterschiede innerhalb der Gruppe der Kernorgane werden nicht erzeugt. Die Oberflächenhypothermie bewirkt somit eine präferentielle Auskühlung der Körperschale und eine weniger starke, homogene Temperatursenkung in den Organen des Körperinneren. So fanden BIGELOW u. a.⁸ maximale Temperaturunterschiede zwischen Rectum und rechtem Herzen von 1°C und zwischen Rectum und Muskulatur von $1\text{--}8,5^{\circ}\text{C}$. KESSLER, KEYSSLER u. PARHOFFER⁵⁰ stellten Temperaturdifferenzen von $1,5^{\circ}\text{C}$ zwischen Rectum, Herz, A. carotis, Milz, Leber, Niere und Dunndarm, von 4°C zwischen Rectum und Muskulatur und von 10°C zwischen Rectum und Haut fest.

Demgegenüber sind Größe und Geschwindigkeit des Wärmeentzuges bei extrakorporaler Hypothermie in erster Linie abhängig von der Größe des Perfusionsvolumens⁸⁶ und der Temperatur des arteriellen Blutes, d. h., von künstlich variablen Faktoren. Die Geschwindigkeit der Temperaturänderung einzelner Organe wird durch das jeweils vorherrschende Verhältnis von Organzeitvolumen zu Gewicht des Organes maßgeblich

bestimmt⁶⁰. Es ergibt sich daher, daß die extrakorporale Hypothermie zum Unterschied zur Oberflächenhypothermie eine präferentielle Auskühlung der stark durchbluteten Regionen des Körperkerns erzeugen muß.

Verhalten sich nun die Geschwindigkeiten der Temperaturänderung wie die gewichtsbezogenen Organzeitvolumina, so müßte sich die Reihenfolge der Temperaturänderungsraten der einzelnen Organe voraussagen lassen: die Niere müßte rascher auskühlen als das Herz, dieses wiederum rascher als Hirn und Leber. Nur mit starker Verzögerung dürften die Temperaturen der relativ schlecht durchbluteten Organe der Körperschale denjenigen des Körperkernes folgen. Unsere Befunde stehen richtungsmäßig mit diesen Forderungen in Einklang (Abb. 2—7, s. S. 326 bis 329). Aus zahlreichen Angaben in der Literatur ist ebenfalls auf eine präferentielle Auskühlung des Körperinneren zu schließen. Das Verhältnis der Temperaturänderungsgeschwindigkeiten einzelner Organe zueinander wurde jedoch, häufig auf Grund von Einzelversuchen, unterschiedlich beurteilt. Die Oesophagustemperatur zeigte in einigen Untersuchungen gute Übereinstimmung mit der Herztemperatur^{9, 42, 49, 75, 80, 86}, in anderen mit der Hirntemperatur^{9, 21, 42, 80}. Eine starke Verzögerung des Abfalles der Hirntemperatur gegenüber dem Oesophagus fanden SENNING⁷⁰ sowie SHIELDS und LEWIS⁷⁵. In den Versuchen von PEIRCE u.a.⁶⁰ war die Auskühlungsgeschwindigkeit der Niere ebenso groß bzw. kleiner als die des Herzens; mit geringem Abstand folgten Leber und Hirn. Bei KENYON⁴⁰ übertraf die Auskühlungsrate des Herzens die der Niere und diese wiederum die Geschwindigkeit der Auskühlung von Leber und Hirn. Das z.T. abweichende Verhalten der Organtemperaturen in den erwähnten Untersuchungen läßt sich einmal durch Unterschiede in der Lage der Meßfühler innerhalb der Organe, z.T. aber durch Unterschiede in der Kühltechnik erklären, worauf noch näher eingegangen werden soll. Die in Abb. 3—6 (S. 327 u. 328) dargestellten Korrelationen zeigen die Streubreite der Organtemperaturen von Niere, Herz, Leber und Hirn um die Oesophagustemperatur, wie sie in der vorliegenden Arbeit unter weitgehend standardisierten Versuchsbedingungen ermittelt wurde. Es ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß die Temperaturänderungsraten aller Organe, sowie die Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Organen während der Initialphase der Auskühlung, d. h. bei Vorherrschen der weitesten Temperaturgradienten zwischen arteriellem Blut und Gewebe, am größten sind. Mit der fortlaufenden Abnahme dieser Gradienten im Verlauf der Auskühlung verringern sich sowohl die Geschwindigkeiten der Temperaturänderung einzelner Organe als auch die Temperaturdifferenzen zwischen den Organen. Da sich eine gegebene Änderung der arteriellen Bluttemperatur auf die stark durchbluteten Organe relativ mehr auswirken muß als auf

die nur geringfügig perfundierten, nimmt die Selektivität der Auskühlung des Körperkernes gegenüber der Körperschale um so mehr zu, je rascher die arterielle Temperatur abfällt. So wurden von BRENDEL, HALLWACHS u. USINGER¹⁷ Temperaturdifferenzen von nur 4° C zwischen Muskulatur und Kernorganen bei sehr langsamer Auskühlung gemessen. Bei extrem rascher Auskühlung traten in den Untersuchungen von SHIELDS u. LEWIS⁷⁵ sowie von URSCHEL, GREENBERG u. ROTH⁸⁶ Temperaturunterschiede zwischen Körperkern und Körperschale von bis zu 20° C auf.

Aus diesen Beobachtungen ergeben sich wichtige Schlüsse für die klinische Durchführung der extrakorporalen Unterkühlung: wird die arterielle Temperatur rasch gesenkt, so kann bei geringem Gesamtwärmeverlust eine ausgiebige Verminderung des Stoffwechsels der Kernorgane erzielt werden. Erfordert die operative Situation eine selektive Senkung des Herz- oder Hirnstoffwechsels, nicht aber eine Auskühlung des Gesamtorganismus, so ist es zweckmäßig, die arterielle Temperatur möglichst rasch zu senken.

Die eben besprochenen Beziehungen treffen jedoch nur zu für die Bedingungen der totalen Durchströmung, bei welcher der gesamte venöse Rückstrom zur extrakorporalen Perfusionseinrichtung abgeleitet und somit das ganze Zeitvolumen gekühlt bzw. wiedererwärmt wird. Bei Verwendung der Herz-Lungen-Maschine wird dies durch Festziehen von Ligaturen um die in den Hohlvenen liegenden Absaugkatheter erreicht. Bei partieller Durchströmung liegen die Absaugrohre frei in den Hohlvenen bzw. nur ein Rohr im rechten Vorhof. Es gelangt somit nur ein (variabler) Anteil des venösen Rückstromes zum rechten Herzen zurück, um schließlich in die Aorta ausgeworfen zu werden. Die Größe des vom Herzen unterhaltenen Eigenkreislaufes wird in erster Linie bestimmt von der Höhe des enddiastolischen Druckes der rechten Herzkammer. Dieser wiederum kann durch Verstärkung der Saugwirkung des an die Hohlvenen angeschlossenen Hebersystems künstlich verändert werden. Bei Steigerung der Heberwirkung wird schließlich das gesamte Blut vom Herzen abgesaugt, so daß nun der Eigenkreislauf auch bei frei in den Hohlvenen liegenden Kathetern nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Wird nun bei partieller Durchströmung ausgekühlt, so muß die Temperatur in dem von der Herz-Lungen-Maschine durchströmten Körperabschnitt rasch sinken, d. h., bei der klinisch üblichen Rückleitung des Blutes in die A. femoralis, die der caudalen Regionen. Je kleiner das Herzminutenvolumen, desto höher muß die Zone der präferentiellen Auskühlung nach kranial ansteigen.

Um diese Verhältnisse experimentell nachzuweisen, wurden in einer anderen Arbeit zwei Extrembedingungen der partiellen Durchströmung untersucht¹². Die ausschließliche Ableitung und Kühlung des Blutes aus der Vena cava inferior führte zu einer weitgehenden funktionellen Trennung der durch die extrakorporale Anordnung bzw. das Herz versorgten Kreislaufabschnitte. Es resultierte eine fast ausschließliche Kühlung der unteren Körperhälfte. Wurde die Vena cava superior allein abgeleitet, so kühlten, wie zu erwarten, ebenfalls die caudalen Körperpartien rascher aus als die kranialen. Die Temperaturunterschiede zwischen den beiden Regionen waren jedoch nicht so ausgeprägt, da das in die A. femoralis einströmende, gekühlte Blut in den unteren Körperabschnitten bereits Wärme aufgenommen hatte, bevor es vom Herzen in die kranialen Körperregionen gepumpt wurde. In jedem Falle bewirkt die Auskühlung bei partieller Durchströmung einen nur ver-

zögerten Abfall der zum kranialen Körperabschnitt gehörigen Herz- und Hirntemperaturen^{12,70}. Der zu einer gegebenen Verminderung dieser Temperaturen notwendige Gesamtwärmeentzug muß auf Grund der präferentiellen Auskühlung der caudalen Körperpartien notwendigerweise größer sein als bei totaler Durchströmung. Es ergibt sich hieraus, daß die partielle Durchströmung zur Erzielung einer raschen und selektiven Auskühlung von Herz und Hirn nicht geeignet ist.

Hinsichtlich des Temperaturganges einzelner Organe und seiner Abhängigkeit von der gewichtsbezogenen Durchblutung wurde bisher unterstellt, daß die Auskühlung als solche keine nennenswerten Veränderungen in der Aufteilung des extrakorporalen Perfusionsvolumens an die verschiedenen Körperregionen bewirkt. Es liegen jedoch eine Reihe von Beobachtungen vor, die auf erhebliche auskühlungsbedingte Veränderungen der Hämodynamik schließen ließen. So wurde von zahlreichen Untersuchern eine temperaturabhängige Senkung des arteriellen Blutdruckes bei konstantem Perfusionsvolumen, d.h. also, eine Abnahme des peripheren Widerstandes, festgestellt^{11,17,51,62,67,75}. Diese Widerstandsabnahme wurde als ein Nachlassen von zentralen vasoconstrictorischen Einflüssen gedeutet^{17,71}. Diese Ansicht wird unterstützt durch die Beobachtung einer starken peripheren Vasodilatation bei isolierter Auskühlung des Hirns^{14,15,71}. Die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes ist um so bemerkenswerter, als die Auskühlung als solche eine erhebliche Zunahme der Blutviscosität bedingt^{11,57}. Da Blutviscosität und Strömungswiderstand in proportionalem Verhältnis zueinander stehen, kann das volle Ausmaß der auskühlungsbedingten Vasodilatation durch Widerstandsberechnungen nicht erfaßt werden.

Angeichts der Übereinstimmung der erwähnten Untersucher in bezug auf die auskühlungsbedingte Vasodilatation war die von SHUMAKER⁷⁶ berichtete Durchblutungsabnahme in Leber und Niere bei extrakorporaler Auskühlung nicht verständlich. Auch aus den Temperaturmessungen von PEIRCE u.a.⁶⁰ konnte indirekt auf eine Drosselung der Nierendurchblutung geschlossen werden. Eine auskühlungsbedingte Zunahme des cerebro-vasculären Widerstandes läßt sich aus den Hirndurchströmungsversuchen von LUND u.a.⁵³, sowie von WOODHALL u. REYNOLDS⁸⁸, nicht aber aus ähnlichen Daten von SENNING u. OLSON⁷¹ entnehmen. Andererseits zeigten sowohl PAPPENHEIMER u. MAES⁵⁸ wie COVINO und BEAVERS²⁴, daß eine ausgeprägte hypothermische Vasodilatation in der isolierten hinteren Extremität der Katze bzw. des Hundes zustande kommt.

Veränderungen in der Aufteilung des extrakorporalen Perfusionsvolumens auf die Organe könnten nun eine Erklärung liefern für den Temperaturgang der Niere und der Muskulatur. Mit abnehmender Durchströmung der Niere muß auch die Auskühlungsgeschwindigkeit dieses Organes zurückbleiben (Abb. 7, S. 329). Andererseits müßte das relativ rasche Absinken der Muskeltemperatur während der Auskühlung

und die nur verzögerte Zunahme während der Erwärmung auf einem Ansteigen bzw. Abfallen der Muskeldurchblutung beruhen (Abb. 3, S. 330). Wie erklären sich nun die differierenden Temperaturänderungsraten in den Muskeln selbst? Diese können zunächst bedingt sein durch eine nur geringe Capillarisierung der Muskulatur, zum anderen aber auch durch Hintereinanderschaltung von Muskelementen in bezug auf die arterielle Durchblutung. Temperaturgradienten in radiärer und axialer Ausdehnung könnte auf diese Weise innerhalb eines Gewebscylindeers entstehen. Die Beobachtung von großen Temperatursprüngen bei geringfügiger Lageänderung der Meßfühler weist darauf hin, daß innerhalb kleiner Muskelbezirke bereits große Temperaturgradienten vorliegen können.

Es erhebt sich nun die Frage, warum die Temperatur des aus den Extremitäten abströmenden Blutes während der Kühlung tiefer, während der Wiedererwärmung aber höher zu liegen kommt als die mittlere Muskeltemperatur. Einmal könnte trotz der in bezug auf die Muskelmasse geringen Durchströmung ein annähernd vollkommener Angleich der venösen Bluttemperatur an die Gewebstemperatur nicht zustande kommen. Zum anderen aber ist das Bestehen eines funktionellen oder anatomischen Wärme-Shunts zwischen Muskelarterie und -vene nicht ausgeschlossen. So könnte das von ASCHOFF³⁻⁵ beschriebene Gegenstromprinzip wirksam sein, das unter Normalbedingungen bei oberflächlicher Kälteapplikation einen Wärmeaustausch zwischen dem relativ kalten Blut der Extremitätenvenen und dem warmen Blut der parallel laufenden Arterien erzeugt. Bei extrakorporaler Auskühlung müßte dieser Mechanismus ein relativ rascheres Absinken der venösen Temperatur gegenüber der Muskeltemperatur bewirken, während der Aufwärmung einen rascheren Anstieg. Temperaturunterschiede zwischen Muskulatur und venösem Extremitätenblut, wie sie in unseren Untersuchungen beobachtet wurden, fänden so eine Erklärung.

Schließlich könnte eine auskühlungsbedingte Eröffnung von arterio-venösen Anastomosen die Temperaturdifferenzen zwischen Muskulatur und venösem Blut erklären²⁴. Gegen diese Auffassung spricht aber in erster Linie das Verhalten der Muskeltemperaturen selbst, die im Verlauf der Auskühlung schnell absinken, während der Wiedererwärmung aber nur unter Verzögerung ansteigen.

Sauerstoffverbrauch. Sollen Aussagen über die Größe des Stoffwechsels in Hypothermie gemacht werden, so ist es notwendig, die Beziehung zwischen Temperatur und Sauerstoffverbrauch zu kennen.

Frühere Untersuchungen über diese Frage hatten unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Die Senkung der Körpertemperatur erzeugte teils eine Zunahme, teils eine lineare Abnahme des Sauerstoffverbrauches^{1, 8, 23, 25, 31, 41, 54, 61, 89}. Der stoff-

wechselsteigernde Effekt der Kältegegenregulation wurde mehrfach herausgestellt^{14, 15, 45, 81, 82}. Wie schon die Befunde von VELTEN (1880)⁸⁷, so ergaben weitere Untersuchungen unter Ausschaltung der Gegenregulation eine exponentielle, durch den Nullpunkt verlaufende Beziehung zwischen Temperatur und Gesamtsauerstoffaufnahme^{2, 16, 34, 35, 46, 77}: bei 28° C verringert sich die Sauerstoffaufnahme auf etwa 50 %, bei 20° C auf 25 % und bei 10° C auf etwa 15 % des normothermischen Ausgangswertes. Der Q_{10} -Wert des Temperaturganges des Gesamtsauerstoffverbrauches liegt nach SPURR, HUTT und HORAVTH⁷⁷ bei 2,3.

Es blieb nun zu prüfen, ob die in Oberflächenhypothermie gültige Beziehung zwischen Temperatur und Sauerstoffaufnahme auch auf die Bedingungen der extrakorporalen Temperaturänderung anwendbar ist, oder aber, ob eine uneinheitliche Auskühlung ihren Niederschlag auch im Stoffwechsel des Gesamtorganismus findet.

Abb. 10 und 11 (S. 332, 333) zeigen nun, daß die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus bei extrakorporaler Temperaturänderung nur verzögert absinkt bzw. ansteigt. Zur Erklärung dieser Beobachtung ist es notwendig, die erheblichen temperaturbedingten Veränderungen des respiratorischen Quotienten und der Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlensäure zu betrachten.

Es soll vorausgesetzt werden, daß der Kohlensäuregehalt des Gesamtorganismus während der Auskühlung konstant bleibt, die Kohlensäurespannung dagegen auf die Hälfte abfällt. (In unseren Versuchen blieb der Kohlensäuregehalt des Blutes gleich, der Kohlensäuredruck sank um etwa 50 %.) Bei Absinken der Temperatur müßte somit der „Kohlensäureraum“ der Lunge kleiner, der „Sauerstoffraum“ größer werden. Ein Mißverhältnis der respiratorischen Quotienten der Lunge und des Gewebes würde so erzeugt (unsteady state) und die Sauerstoffaufnahme, im Spirometer gemessen, würde überhöht. Setzt man den „Kohlensäureraum“ der Lunge bei einem 20 kg schweren Tier und bei 37° C mit 5 % von 1 Liter Alveolarluft ein, bei 20° C mit 2,5 %, so ergäbe sich eine zusätzliche Sauerstoffaufnahme von 25 ml.

Außerdem ist jedoch die hypothermiebedingte Zunahme der Löslichkeit des Sauerstoffes im Gewebe und Blut zu berücksichtigen. Unter Annahme eines mittleren Sauerstoffdruckes im Gewebe von 40 mm Hg würde eine einheitliche Temperatursenkung von 37 auf 20° C eine Zunahme des gelösten Sauerstoffes um etwa 0,06 ml/100 ml Gewebswasser ergeben, d. h. also wiederum, bei einem 20 kg schweren Tier mit einem Gewebswasservolumen von 70 % des Körpergewichtes, um 8,4 ml.

Der durch unsteady state und erhöhte Löslichkeit des Sauerstoffes bedingte Fehler würde somit bei etwa 35 ml liegen. Auf 20 kg Körpergewicht und 20 min (mittlere Dauer der Auskühlung) verteilt, ergibt sich ein die wahre Sauerstoffaufnahme überschreitender Betrag von überschlagsmäßig 0,09 ml/kg/min. Da sich der Sauerstoffverbrauch in unseren Versuchen während der Auskühlung zwischen 6,6 und 2,2 ml/kg/min bewegte, dürfte der durch die erwähnten Faktoren verursachte Fehler nicht schwer ins Gewicht fallen.

Die Thermoregulation dürfte ebenfalls keinen erheblichen Einfluß auf die Größe des gemessenen Sauerstoffverbrauches besitzen: einmal lag bei den Tieren eine vollkommene Muskeler schlaffung vor, und zum anderen ist die Kältegegenregulation bei präferentieller Auskühlung des Körperkernes abgeschwächt^{14, 15}.

Diese Überlegungen führen zu dem Schluß, daß die verzögerte Abnahme bzw. Zunahme des Sauerstoffverbrauches bei extrakorporaler Temperaturänderung auf einer uneinheitlichen Beeinflussung des Stoffwechsels einzelner Organe beruhen muß. Berücksichtigt man, daß allein die Organe der Körperschale mit 20% in die Gesamtsauerstoffaufnahme des Organismus eingehen⁴, so muß ihre gegenüber dem Körperkern langsamere Auskühlung einen verzögerten Abfall des Gesamtsauerstoffverbrauches bewirken. Der Prozentanteil der Körperschale am Gesamtsauerstoffverbrauch muß um so größer werden, je mehr die Temperatur der Kernorgane gegenüber denjenigen der Schalenorgane absinkt. Umgekehrt dürfte die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus bei präferentieller Aufwärmung der Organe des Körperinneren nur verzögert wieder ansteigen. Diese Forderungen werden durch unsere Befunde bestätigt. Mit fortschreitender Auskühlung, d.h. mit Abnahme der Temperaturgradienten innerhalb des Organismus, müßte sich die Sauerstoffaufnahme schließlich auf Werte einstellen, wie sie bei einheitlicher Temperatursenkung in Oberflächenhypothermie gemessen werden. Dieser Schluß wird unterstützt durch die Beobachtung ähnlicher Temperaturkoeffizienten des Sauerstoffverbrauches bei einheitlicher extrakorporaler Auskühlung (unsere Ergebnisse, Abb. 10, S. 332) und bei Oberflächenhypothermie^{16,77}, nämlich eines Q_{10} -Wertes von etwa 2,3.

Es ergibt sich aus diesen Überlegungen eine starke Abhängigkeit des Temperaturganges des Sauerstoffverbrauches von der Geschwindigkeit der Auskühlung und Wiedererwärmung. Die Temperatur der am schnellsten auskühlenden Organe (Niere, Herz, Oesophagus) kann daher kein brauchbares Maß für das Verhalten des Gesamtstoffwechsels liefern. HARPER u.a.⁴⁰ stellten kürzlich ebenfalls eine nur verzögerte Abnahme des Sauerstoffverbrauches bei extrakorporaler Auskühlung fest. Sie bezogen daher die Sauerstoffaufnahme auf die Muskeltemperatur und fanden, wie das auch aus unseren Versuchen hervorgeht, eine bessere Übereinstimmung der bei Oberflächenauskuhlung und bei extrakorporaler Hypothermie erhaltenen Werte. Allerdings muß die Messung nur einer Temperatur auf Grund der großen Temperaturunterschiede innerhalb der Muskulatur zu erheblichen Fehlern in der Beurteilung der erzielten Stoffwechselsenkung führen.

In diesem Zusammenhang soll auch die Beziehung zwischen Gesamtwärmeentzug, Gesamtsauerstoffverbrauch und der Dauer der Auskühlung besprochen werden (Abb. 12, S. 334). Diese Befunde zeigten, daß sich trotz anhaltender Auskühlung mit hohen Perfusionsvolumina für 25 min kein Angleich der aktuellen an die potentiellen Werte des Wärmeentzuges erreichen ließ: zu Beendigung der Kühlung betrug der aktuelle Calorienverlust noch weniger als 60% des bei einheitlicher Auskühlung möglichen. Es kann hieraus geschlossen werden, daß auch am Ende

der Auskühlung noch relativ warme Zonen innerhalb des Körpers vorliegen müssen. Die Sauerstoffaufnahme betrug am Ende der Kühlung immer noch 25 % des normothermischen Wertes, obgleich die Oesophagustemperatur bereits auf 15° C abgesunken war. Es fragt sich somit, ob eine noch größere Senkung der Sauerstoffaufnahme innerhalb der für Herzoperationen zur Verfügung stehenden Zeitspannen überhaupt erreicht werden kann.

Welche Bedeutung besitzen nun diese Befunde für die klinische Anwendung der extrakorporalen Unterkühlung? Verlangen die operativen Verhältnisse eine starke Drosselung des Durchströmungsvolumens, so gilt es, eine ausgiebige Senkung des Gesamtstoffwechsels innerhalb möglichst kurzer Zeit zu erzielen. Ebenso soll die Wiedererwärmung den zum eigentlichen operativen Eingriff zur Verfügung stehenden Anteil der Gesamtperfusionszeit möglichst wenig beeinträchtigen. Eine rasche Temperatursenkung der Kernorgane kann zwar durch starke Erniedrigung der arteriellen Bluttemperatur in kurzer Zeit erreicht werden, eine ausgiebige Reduktion des Gesamtstoffwechsels aber nur durch Auskühlung auch der relativ schlecht durchbluteten, stoffwechselmäßig jedoch bedeutsamen Organe der Körperschale, d.h. durch Verabreichung hoher Durchströmungsvolumina. Ebenso wird besonders in der Initialphase der Kühlung durch Aufrechterhaltung hoher Perfusionsvolumina ein Mißverhältnis zwischen Gewebsdurchströmung und (dem nur verzögert absinkenden) Sauerstoffverbrauch und damit eine Gewebshypoxie vermieden.

Für die Durchführung langzeitiger Kreislaufunterbrechungen dürfte eine maximale Senkung des Gesamtsauerstoffverbrauches von noch größerer Bedeutung sein, da bei uneinheitlicher Senkung des Stoffwechsels mit einer schwerwiegenden anaerobischen Ansäuerung von seiten der noch relativ warmen Organe zu rechnen ist. Die Messung der Muskeltemperatur bzw. einer mittleren Muskeltemperatur dürfte unter diesen Bedingungen unerlässlich sein. Leistete die extrakorporale Auskühlung mit kleinem Perfusionsvolumen zunächst wichtige Dienste zur Überbrückung der technischen Schwierigkeiten hinsichtlich des künstlichen Gasaustausches im Oxygenator⁶⁸, so muß sie auf Grund neuerer Erkenntnisse abgelehnt werden. Die Zweckmäßigkeit der extrakorporalen Auskühlung mit niedrigen Perfusionsvolumina, wie sie neuerdings befürwortet wurde^{90, 91}, erscheint als fraglich.

Säuren-Basen-Haushalt. Sollen Meßdaten des Säuren-Basen-Haushaltes in Hypothermie richtig beurteilt werden, so ist zu berücksichtigen, daß die Auskühlung des Blutes als solche erhebliche Veränderungen in den einzelnen Gliedern der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung bewirkt^{63, 73}. In einer luftdicht verschlossenen, ausgekühlten Blutprobe stellen sich auf Grund der erhöhten Löslichkeit der Kohlensäure und

der verminderten Dissoziation der Eiweißkörper eine Abnahme des CO_2 -Druckes und ein Anstieg des pH -Wertes ein. Der Kohlensäuregehalt im Plasma muß konstant bleiben²⁵. Der Löslichkeitsfaktor der Kohlensäure sowie der pH -Wert nehmen ebenfalls zu⁷²⁻⁷⁴. Der pH -Wert steigt mit dem von ROSENTHAL⁶⁴ ermittelten Faktor; die von BRADLEY, STUFFEL u. SEVERINGHAUS¹³ angegebene Formel gestattet die Berechnung der auskühlungsbedingten Abnahme der Kohlensäurespannung. pH und P_{CO_2} können bei einer beliebigen Temperatur gemessen (in unseren Versuchen immer bei 37°C) und auf die jeweils herrschende Temperatur umgerechnet werden. Soll der Sauerstoffdruck im Blut ermittelt werden, so muß die hypothermiebedingte wie auch die pH -abhängige Verschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve berücksichtigt werden. Das Nomogramm von BRADLEY, STUFFEL u. SEVERINGHAUS¹³ ermöglicht die Umrechnung der bei normaler Temperatur gemessenen Werte des Sauerstoffdruckes auf die jeweilige Bluttemperatur.

Die Veränderungen von pH , Kohlensäuredruck und Kohlensäuregehalt während der Auskühlung *in vivo* werden, abgesehen von der Temperatur, maßgeblich durch die Ventilationsgröße bestimmt. Bei konstantem Kohlensäurepartialdruck steigt der Kohlensäuregehalt des Blutes auf Grund der zunehmenden Löslichkeit des Gases an, und der pH -Wert bleibt konstant. Fällt dagegen der Kohlensäuredruck während der Auskühlung auf Grund konstanter Ventilation und verminderter Kohlensäureproduktion, wie in unseren Versuchen, so kommt ein erheblicher Anstieg des pH -Wertes zustande. Der Kohlensäuregehalt des Blutes kann dabei unter Umständen gleichbleiben. Ohne eine Angabe der Meßtemperatur und der vorherrschenden Ventilation ist eine ausreichende Beurteilung von auskühlungsbedingten Veränderungen in pH und P_{CO_2} nicht möglich. Diese Verhältnisse wurden in neuerer Zeit wiederholt übersichtlich dargestellt^{28, 52, 66, 83, 84}.

Die Messung der sauren Metabolite im Blut sowie der bei 37°C , 40 mm P_{CO_2} und voller Sauerstoffsättigung bestimmten Plasmaalkalireserve (Standardbicarbonat) erlaubt eine Beurteilung der *stoffwechselbedingten* Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt. Die Bestimmung der Kohlensäurebindungsfähigkeit bei hypothermischen Temperaturen erscheint dagegen unzuweckmäßig, weil diese kältebedingt zunehmen muß²⁵.

Unter den in Oberflächenhypothermie variablen Verhältnissen hinsichtlich Gewebserfusion und Ventilation ist die Trennung kältebedingter, ventilationsbedingter und stoffwechselbedingter Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt schwierig. So fanden einige Untersucher bei Spontanventilation eine respiratorische Acidose^{30, 38, 56}, andere bei künstlicher Beatmung eine metabolische Acidose, erkenntlich an einem Anstieg der Milchsäure bzw. einem Abfall der Alkalireserve^{2, 18, 22, 25, 39, 85}. Die metabolische Ansäuerung war um so schwerer, je länger die Hypothermie bestand²⁹. Durch entsprechende Hyperventilation konnte der pH -Wert

normal gehalten bzw. eine respiratorische Alkalose überlagert werden. Die Ansäuerung des Blutes in Hypothermie wurde teils auf das Vorhandensein von Kältezittern³³, teils auf eine hypothermiebedingte Störung des Leberstoffwechsels zurückgeführt².

Unsere Beobachtungen während der Auskühlung bei konstant hohem Perfusionsvolumen und gleichbleibender Ventilation zeigten die zu erwartenden Veränderungen in p_H und Kohlensäuredruck, nämlich eine Zunahme des ersteren und ein Absinken des letzteren Wertes (Tabelle, S. 335). Die Tiere der Gruppe A wiesen eine ebenso große Senkung des Kohlensäuredruckes bzw. Zunahme des p_H -Wertes auf als die Hunde der Gruppe B (Gasaustausch im künstlichen Oxygenator, 97% O_2 und 3% CO_2), obgleich der Grad der Hyperventilation bei Gruppe A (Beatmung mit reinem Sauerstoff) größer gewesen sein müßte. Betrachtet man aber die Ausgangswerte, so ist ersichtlich, daß die Tiere dieser Gruppe gegenüber denjenigen der Gruppe B hypoventiliert wurden. Zusätzlich dürfte eine Zunahme des funktionellen Totraumes in Hypothermie⁷³ das Ausmaß der Hyperventilation bei Gruppe A ebenfalls verringert haben. Die Blutmilchsäure zeigt nur bei einem Tier einen außerhalb der Fehlerbreite der Methode liegenden Anstieg. Im ganzen gesehen, erzeugt jedoch die Auskühlung keine nennenswerten Veränderungen von Milchsäure, Standardbicarbonat und der im Vollblut gemessenen Alkalireserve (T_{40}). Ein Anstieg nichtflüchtiger Säuren, wie er bei p_H -Steigerung in Normothermie rasch einsetzt⁴⁷, kommt, jedenfalls innerhalb der relativ kurzen Auskühlungszeiten, nicht zustande. Bei länger dauernder Perfusion in Hypothermie wurde ein langsamer Abfall von p_H -Wert und Alkalireserve festgestellt³⁷.

Unsere Befunde bestätigen somit frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe^{12, 52} über das Verhalten des Standardbicarbonates bei extrakorporaler Auskühlung beim Menschen auf Temperaturen zwischen 25 und 30° C sowie die Beobachtungen anderer⁸⁴ über das Verhalten von p_H , P_{CO_2} und Standardbicarbonat bei extrakorporaler Hypothermie bis 8° C unter Benutzung hoher Perfusionsvolumina. Je geringer der Kohlensäuredruck eingestellt wurde, um so mehr stieg der p_H -Wert an, das Standardbicarbonat veränderte sich während der Auskühlung nicht. PIWNKA u.a.⁶² stellten ebenfalls einen von der Höhe der inspiratorischen Kohlensäurekonzentration abhängigen Anstieg des p_H -Wertes fest. Die Ergebnisse anderer Untersucher^{10, 44, 75} sind wegen der fehlenden Angabe der Meßtemperaturen schwieriger zu deuten.

Es ergibt sich nun die Frage, welcher p_H -Wert für den Zustand der Auskühlung als adäquat angesehen werden darf. Offensichtlich können Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt, wie sie bei Spontanventilation und -kreislauf in Oberflächenhypothermie zu beobachten sind, nicht als normal angesehen werden, da sowohl Ventilation wie Herz-

aktion früher oder später zum Erliegen kommen, d.h. eine pathologische Situation eintritt⁸².

Die klinische Erfahrung läßt keine eindeutige Beurteilung der Frage nach der günstigsten Einstellung des p_H -Wertes zu. So haben SWAN u. a.⁷⁹ und BREWIN, NASHAT u. NEIL¹⁹ bessere Resultate unter Hyperventilation erzielt, NIAZI u. LEWIS⁵⁵, ULMER, LÖHR u. KATSAROS⁸⁵ sprechen sich dagegen für eine Acidose mäßigen Grades aus, da die Flimmerbereitschaft des Herzens hierdurch vermindert werden soll. EDMARK²⁷ forderte auf Grund seiner Versuche über die Flimmerneigung des isolierten Herzens die Einstellung eines p_H -Wertes von 7,1—7,2 bei einer Oesophagustemperatur von 22° C. Ob durch diese Untersuchungen bewiesen ist, daß der günstigste p_H -Wert für den Gesamtorganismus ebenso niedrig liegen soll, bleibt dahingestellt. GERBODE, OSBORN und JOHNSTON³² empfehlen eine künstliche Senkung des p_H -Wertes bei hypothermischer, extrakorporaler Zirkulation, entweder durch entsprechenden Zusatz von Kohlensäure zum Oxygenatorgas oder aber durch Infusion von verdünnter Salzsäure. Während der Erwärmungsperiode soll die Acidose durch Hyperventilation bzw. Verabreichung von alkalisierenden Lösungen ausgeglichen werden.

Theoretische Überlegungen sprechen gleichfalls gegen eine Erhöhung des p_H -Wertes bzw. eine Verringerung des Kohlensäuredruckes in Hypothermie. Die Sauerstoffdissoziationskurve wird durch Auskühlung und durch p_H -Steigerung nach links verschoben. Eine induzierte Senkung des p_H -Wertes wirkt dieser Verschiebung entgegen und verbessert somit die Bedingungen für eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes. Schließlich soll die Möglichkeit einer durch Erniedrigung der Kohlensäurespannung erzeugten Zunahme des cerebro-vasculären Widerstandes in Betracht gezogen werden. Aus den Beobachtungen von LUND u. a.⁵³ ist zu schließen, daß dieser Mechanismus in Hypothermie wirksam bleibt.

Zusammenfassung

Bezüglich des Wärmehaushaltes ergaben sich bei rascher extrakorporaler Auskühlung und Wiedererwärmung folgende Verhältnisse:

1. Die Organe des Körperkerns (Hirn, Herz, Leber und Niere) werden gegenüber den Schalenorganen präferentiell ausgekühlt bzw. wiedererwärmt.

2. Die Temperatur im Oesophagus gibt einen brauchbaren Anhalt für den Temperaturgang der Organe des Körperkerns, nicht aber für denjenigen der Schalenorgane. Sie gibt ebenfalls keinen Aufschluß über die Größe des aktuellen Wärmeverlustes des Organismus.

3. Die Temperaturen in den Organen der Körperschale ändern sich nur langsam. Im Mittel übertrifft die Auskühlungsrate der Muskulatur

die Geschwindigkeit der Wiedererwärmung. Temperaturmessungen im venösen Blut der Extremitäten können nicht als repräsentativ für die Temperatur der Muskulatur angesehen werden.

Folgende Beobachtungen bezüglich des Stoffwechsels wurden gemacht:

1. Unter den Bedingungen einer *einheitlichen* Auskühlung zeigt die Sauerstoffaufnahme eine streng temperaturabhängige Reaktion. Die gemessenen Werte stimmen mit den bei Auskühlung im Eisbad gewonnenen gut überein. Es entspricht dies einer Senkung des Sauerstoffverbrauches auf etwa 50% des normothermischen Ausgangswertes bei 28° C und auf 25—30% bei 20° C Körpertemperatur.

2. Bei rascher extrakorporaler Auskühlung sinkt der Sauerstoffverbrauch des Organismus nur verzögert ab, während der Wiedererwärmung steigt er nur langsam an. Die Temperaturen der Kernorgane ergeben keinen brauchbaren Anhalt für die Größe des während Auskühlung und Wiedererwärmung vorherrschenden Sauerstoffverbrauches.

3. Die Auskühlung erzeugt bei konstant bleibender Ventilation einen Anstieg des p_H -Wertes und einen Abfall der Kohlensäurespannung; Standardbicarbonat und Alkalireserve im Vollblut sowie Milchsäure und Brenztraubensäure werden durch die extrakorporale Auskühlung nicht verändert.

Literatur

- ¹ ADOLPH, E. F.: Oxygen consumption of hypothermia and acclimatisation to cold. *Amer. J. Physiol.* **161**, 359 (1950).
- ² ALBERS, C., W. BRENDL, A. HARDEWIG u. W. USINGER: Blutgase in Hypothermie. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **266**, 373 (1958).
- ³ ASCHOFF, J.: Die Extremitäten als Effektoren der physikalischen Temperaturregulation. *Wien. med. Wschr.* **108**, 404 (1958).
- ⁴ —, u. R. WEVER: Kern und Schale im Wärmehaushalt des Menschen. *Naturwissenschaften* **20**, 477 (1958).
- ⁵ — — Wärmehaustausch mit Hilfe des Kreislaufs. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 1509 (1959).
- ⁶ BARTELS, H., E. BÜCHERL, C. W. HERTZ, G. RODEWALD u. M. SCHWAB: Lungenfunktionsprüfungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- ⁷ BEER, R.: Stoffwechselveränderungen während des extrakorporalen Kreislaufs. *Thoraxchirurgie* **6**, 360 (1959).
- ⁸ BIGELOW, W. G., W. K. LINDSAY, R. C. HARRISON, R. A. GORDON and W. F. GREENWOOD: Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Amer. J. Physiol.* **160**, 125 (1950).
- ⁹ BJÖRK, V. O.: Die tiefe Hypothermie mit extrakorporalem Kreislauf in der offenen Herzchirurgie **8**, 271 (1960).
- ¹⁰ — An effective blood heat exchanger for deep hypothermia in association with extracorporeal circulation but excluding the oxygenator. *J. thorac. cardio-vasc. Surg.* **40**, 237 (1960).

- ¹¹ BONHOEFFER, K. F., W. EIGLER, H. GEHL u. H.-J. PEIPER: Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten des gesamten Kreislaufwiderstandes bei tiefer Hypothermie in extrakorporaler Zirkulation. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **298**, 824 (1961).
- ¹² BORST, H. G., R. BEER u. G. L. LOESCHKE: Klinische Untersuchungen bei Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs in Verbindung mit Hypothermie. *Thoraxchirurgie* **8**, 308 (1960).
- ¹³ BRADLEY, A. F., M. STUFFEL and J. W. SEVERINGHAUS: Effect of temperature on P_{CO_2} and P_{CO_2} of blood in vitro. *J. appl. Physiol.* **9**, 201 (1956).
- ¹⁴ BRENDDEL, W.: Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältereulation. I. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 602 (1960).
- ¹⁵ — Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältereulation. III. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 648 (1960).
- ¹⁶ — C. ALBERS u. W. USINGER: Der Kreislauf in Hypothermie. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **266**, 341 (1958).
- ¹⁷ — O. HALLWACHS u. W. USINGER: Sauerstoffverbrauch und Hämodynamik bei kombinierter Anwendung von Herz-Lungen-Maschine und tiefer Hypothermie bei 10° C. *Thoraxchirurgie* (im Druck).
- ¹⁸ BREWIN, E. G., and E. NEIL: Acid-base studies during hypothermia. *J. Physiol. (Lond.)* **126**, 26 (1954).
- ¹⁹ — F. S. NASHAT and E. NEIL: Acid base equilibrium in hypothermia. *Brit. J. Anaesth.* **28**, 1 (1956).
- ²⁰ BROWN, I. W., W. W. SMITH and W. O. EMMONS: An efficient blood heat exchanger for use with extracorporeal circulation. *Surgery* **44**, 372 (1958).
- ²¹ — — and W. G. YOUNG: Experimental and clinical studies of controlled hypothermia rapidly produced and corrected by a blood heat exchanger during extracorporeal circulation. *J. thorac. Surg.* **36**, 497, 530 (1958).
- ²² BRUCK, A., W. GNÜCHTEL, B. LÖHR u. W. ULMER: Tierexperimentelle Untersuchungen über die zur Acidose führenden Vorgänge bei pharmakologisch unterstützter Hypothermie bis 20° Kerntemperatur. *Z. ges. exp. Med.* **127**, 587 (1956).
- ²³ CHURCHILL-DAVIDSON, H. C., I. K. R. McMILLAN, D. G. MELROSE and R. B. LYNN: Hypothermia, an experimental study of surface cooling. *Lancet* 1953 **II**, 1011.
- ²⁴ COVINO, B. G., and W. R. BEAVERS: Hind limb blood flow during immersion hypothermia. *J. appl. Physiol.* **10**, 146 (1957b).
- ²⁵ DILL, D. B., and W. H. FORBES: Respiratory and metabolic effects of hypothermia. *Amer. J. Physiol.* **132**, 685 (1941).
- ²⁶ DREW, C. E., G. KEEN and D. B. BENAZON: Profound hypothermia. *Lancet* 1959 **I**, 745.
- ²⁷ EDMARK, K. W.: Continuous blood pH measurements with extracorporeal circulation. *Surg. Gynec. Obstet.* **109**, 743 (1959).
- ²⁸ FAIRLEY, H. B.: Metabolism in hypothermia. *Brit. med. Bull.* **17**, 52 (1961).
- ²⁹ FISHER, B., E. J. FEDOR and S. H. LEE: Rewarming following hypothermia of 2—12 hours. *Ann. Surg.* **148**, 32 (1958).
- ³⁰ FLEMING, R.: Acid-base balance of the blood in dogs at reduced body temperature. *Arch. Surg.* **68**, 145 (1954).
- ³¹ GEIGER, J.: General cryotherapy: Basal metabolism determinations. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **16**, 323 (1940).
- ³² GERBODE, F., J. J. OSBORN and J. B. JOHNSTON: Experience with perfusion hypothermia using an improved rotating disc oxygenator. *Thorax* **15**, 185 (1960).

- ³³ GIUSTINI, G.: Internat. Physiologenkongr. S. 345. Brüssel 1956.
- ³⁴ GOLLAN, F.: Physiology of cardiac surgery. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1959.
- ³⁵ — P. BLOS and H. SCHUMAN: Studies on hypothermia by means of a pump oxygenator. Amer. J. Physiol. **171**, 331 (1952).
- ³⁶ GORDON, A. S., B. W. MEYER and J. C. JONES: Open heart surgery using deep hypothermia without an oxygenator. J. thorac. cardiovasc. Surg. **40**, 787 (1960).
- ³⁷ GRIESSER, G.: Künstliche Perfusion und tiefe Hypothermie. Langenbecks Arch. klin. Chir. **292**, 691 (1959).
- ³⁸ GROSSE-BROCKHOFF, F., u. W. SCHOEDEL: Über die Änderung der Erregbarkeit von Atem- und Kreislaufzentrum bei rascher Unterkühlung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **246**, 664 (1943).
- ³⁹ — Bild der akuten Unterkühlung im Tierexperiment. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **201**, 417 (1943).
- ⁴⁰ HARPER, A. M., W. H. BAIN, H. J. GLASS, M. M. GLOVER and W. A. MACKEY: Temperature difference in organs and tissues with observations on total oxygen uptake in profound hypothermia. Surg. Gynec. Obstet. **112**, 519 (1961).
- ⁴¹ HEGNAUER, A. H., and H. E. D'AMATO: Oxygen consumption and cardiac output in the hypothermic dog. Amer. J. Physiol. **178**, 138 (1954).
- ⁴² HEMBECKER, R. O., and W. G. BIGELOW: Recent advances in hypothermia. Minerva Cardioangiol. europ. **8**, 159 (1960).
- ⁴³ HOHORST, H. J., F. H. KREUTZ u. Th. BÜCHER: Über Metabolitgehalt und Metabolitkonzentration in der Leber der Ratte. Biochem. Z. **332**, 18 (1959).
- ⁴⁴ HOLT, M. H., F. MACALAD and F. J. LEWIS: Autogenous oxygenation with cardiac bypass, hypothermia, and an atrio-ventricular clamp. J. thorac. cardiovasc. Surg. **40**, 536 (1950).
- ⁴⁵ HORVATH, S. M., and G. B. SPURR: Effects of hypothermia on general metabolism. The physiology of induced hypothermia; Symposium. Nat. Acad. Sci., Publ. No. 451, Washington 1956, S. 8.
- ⁴⁶ — B. K. HUTT, G. B. SPURR and G. E. STEVENS: Some metabolic responses of dogs having low body temperature. Science **118**, 100 (1953).
- ⁴⁷ HUCKABEE, W. E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. IV. Amer. J. Physiol. **196**, 253 (1959).
- ⁴⁸ JUVENELLE, A. A., u. W. SCHIESSLE: Über die künstliche Unterkühlung. Langenbecks Arch. klin. Chir. **279**, 756 (1954).
- ⁴⁹ KENYON, J. R.: Experimental deep hypothermia. Brit. med. J. **17**, 43 (1961).
- ⁵⁰ KESSLER, H., H. KEYSSELER u. R. PARHOFER: Vergleichende thermoelektrische Messungen von Organ-, Blut- und Gewebstemperaturen in Hypothermie durch Oberflächen- und Blutstromkühlung. Langenbecks Arch. klin. Chir. **293**, 111 (1959).
- ⁵¹ LESAGE, A. M., C. W. SEALY, J. W. BROWN and W. G. YOUNG: Hypothermia and extracorporeal circulation. Arch. Surg. **79**, 607 (1959).
- ⁵² LOESCHKE, L. G., R. BEER, H. G. BORST u. G. GROTE: Säuren-Basen-Gleichgewicht bei Kombination von extrakorporaler Zirkulation und Hypothermie. Zentraleurop. Anästh. Kongr. Geneva 1961. Anaesthesist **10**, 225 (1961).
- ⁵³ LUND, I., K. JOHANSEN, J. KROG and S. BIRKELAND: The change in vascular resistance of the dog's brain on perfusion with cold blood and the modifying effect of CO₂ and trimetaphancamphorsulphonate (arfonad). Acta anaesth. scand. **2**, 149 (1958).

- 54 LYNN, R. B., D. G. MELROSE, H. C. CHURCHILL-DAVIDSON and I. K. R. McMILLAN: Hypothermia: further observations on surface cooling. *Ann. roy. Coll. Surg. Engl.* **14**, 267 (1954).
- 55 NIAZI, S. A., and F. J. LEWIS: The effect of carbon dioxide on ventricular fibrillation and heart block during hypothermia in rats and dogs. *Surg. Forum.* **5**, 106 (1955).
- 56 OSBORN, J. J.: Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Amer. J. Physiol.* **175**, 389 (1953).
- 57 OVERBECK, W.: Allgemeine Gesichtspunkte zur Kombination des extrakorporalen Kreislaufs mit tiefer Hypothermie. *Thoraxchirurgie* **8**, 259 (1960).
- 58 PAPPENHEIMER, J. R., and J. P. MAES: A quantitative measure of the vasomotor tone in the hindlimb muscle of the dog. *Amer. J. Physiol.* **137**, 187 (1942).
- 59 PEIRCE, E. C., and V. B. POLLEY: Differential hypothermia for intracardiac surgery. (Preliminary report of a pump-oxygenator incorporating a heat exchanger.) *Circulation* **10**, 464 (1954).
- 60 — C. DABBS, W. K. ROGERS, F. L. RAWSON and R. TOMPKINS: Reduced metabolism by means of hypothermia and the low flow pump-oxygenator. *Surg. Gynec. Obstet.* **107**, 339 (1958).
- 61 PENROD, K. E.: Oxygen consumption and cooling rates in immersion hypothermia in the dog. *Amer. J. Physiol.* **157**, 436 (1949).
- 62 PIWNICA, A., M. WEISS, C. LENFANT and CH. DUBOST: Circulatory arrest and deep hypothermia induced with a pumpoxygenator system and heat exchanger. *J. cardiovasc. Surg.* **1**, 74 (1960).
- 63 ROSENHAIN, F. R., and K. E. PENROD: Blood gas studies in the hypothermic dog. *Amer. J. Physiol.* **166**, 55 (1951).
- 64 ROSENTHAL, T. B.: The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. *J. biol. Chem.* **173**, 25 (1948).
- 65 ROSSIER, P. H., A. BÜHLMANN u. K. WIESINGER: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung, S. 317. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- 66 SCHEPPOKAT, D. D.: Equilibre acide base en hypothermie. L'hypothermie profonde. *Internat. Symposium*, Paris 1961 (im Druck).
- 67 SCHÖNBACH, G., D. T. VEELKEN, R. VOSS, W. THORBAHN, W. BECKER u. A. BIKFALVI: Hämodynamische Veränderungen bei kombinierter Anwendung von Herz-Lungen-Maschine und Hypothermie. *Thoraxchirurgie* **8**, 293 (1960).
- 68 SEALY, W. C., J. W. BROWN and W. G. YOUNG: A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. *Ann. Surg.* **147**, 603 (1958).
- 69 SENNING, A.: Extracorporeal circulation with hypothermia. *Acta chir. scand.* **107**, 516 (1954).
- 70 — Temperaturverhältnisse in tiefer Hypothermie. *Thoraxchirurgie* **8**, 383 (1960).
- 71 —, and P. I. OLSSON: Changes in the vascular tonus during cerebral and regional hypothermia. *Acta chir. scand.* **112**, 209 (1957).
- 72 SEVERINGHAUS, J. W.: Respiration and hypothermia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **80**, 384 (1959).
- 73 —, and M. STUFFEL: Respiratory physiologic studies during hypothermia. The physiology of induced hypothermia. *Symposium. Nat. Acad. Sci. Publ.* **451**, Washington 1955, S. 52.
- 74 — — and A. F. BRADLEY: Accuracy of blood pH and P_{CO_2} determinations. *J. appl. Physiol.* **9**, 189 (1956).
- 75 SHIELDS, TH. W., and F. J. LEWIS: Rapid cooling and surgery at temperatures below 20° C. *Surgery* **46**, 164 (1959).

- ⁷⁶ SHUMAKER, H. B.: Comments on the distribution of blood flow. *Surgery* **47**, 1 (1960).
- ⁷⁷ SPURR, G. B., B. K. HUTT and S. M. HORVATH: Responses of dogs to hypothermia. *Amer. J. Physiol.* **179**, 139 (1954).
- ⁷⁸ STACY, R. W., D. T. WILLIAMS, R. E. WORDEN and R. O. McMORRIS: Biological and medical physics, S. 160. New York: McGraw-Hill Book Co. 1955.
- ⁷⁹ SWAN, H., R. W. VIRTUE, S. G. BLOUNT and L. T. KIRCHNER: Hypothermia in surgery. Analysis of 100 clinical cases. *Ann. Surg.* **142**, 382 (1955).
- ⁸⁰ TERBLANCHE, M. B., and C. N. BARNARD: Profound hypothermia using extracorporeal circulation without an artificial oxygenator. *S. Afr. med. J.* **34**, 1003 (1960).
- ⁸¹ THAUER, R.: Ergebnisse experimenteller Kreislaufuntersuchungen bei Hypothermie. *Thoraxchirurgie* **3**, 521 (1956).
- ⁸² — Pathophysiologie der Hypothermie. *Thoraxchirurgie* **6**, 128 (1958).
- ⁸³ TREDE, M. B.: Le problème de l'équilibre acide base en hypothermie profonde et circulation extracorporelle. L'hypothermie profonde. Internat. Symposium, Paris 1961 (im Druck).
- ⁸⁴ — A. V. FOOTE and J. MALONEY: Pathophysiologic aspects of profound hypothermia with extracorporeal circulation. *Ann. Surg.* **154**, 210 (1961).
- ⁸⁵ ULMER, W., B. LÖHR u. B. KATSAROS: Über das Verhalten des Gasstoffwechsels bei pharmakologisch unterstützter Hypothermie. *Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch.* **23**, 154 (1957).
- ⁷⁶ URSCHEL, H. C., J. J. GREENBERG and E. J. ROTH: Rapid hypothermia: an improved extracorporeal method. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **39**, 318 (1960).
- ⁸⁷ VELTEN, W.: Über Oxydation im Warmblüter bei subnormalen Temperaturen. *Arch. Physiol.* **21**, 361 (1880).
- ⁸⁸ WOODHALL, B., and D. H. REYNOLDS: Localized cerebral hypothermia. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **97**, 194 (1958).
- ⁸⁶ WOODRUFF, L. M.: Survival of hypothermia by the dog. *Anesthesiology* **2**, 410 (1941).
- ⁹⁰ ZUHDI, N., G. KIMMEL, J. MONTROY, J. CAREY and A. GREER: A system for hypothermic perfusion. *J. thoracic cardiovasc. Surg.* **39**, 629 (1960).
- ⁹¹ — B. MCCOLLOUGH and J. CAREY: Hypothermic perfusion for open-heart surgical procedure. *J. int. Coll. Surg.* **35**, 319 (1961).

Priv.-Doz. Dr. H. BORST,

Chirurgische Klinik der Universität, 8 München 15, Nußbaumstraße 20

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik München
(Direktor: Prof. Dr. R. ZENKER)

**Experimentelle Untersuchungen über die kombinierte
Anwendung von extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie***

II. Zur Frage der adäquaten Perfusion in Hypothermie

Von

H. G. BORST

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Juli 1963)

* Habilitationsschrift, Teil II. Der Ludwig Maximilian-Universität vorgelegt
im November 1961.

Einleitung

Die *Pathophysiologie der extrakorporalen Durchströmung in Normothermie* war in den letzten Jahren Gegenstand eingehender experimenteller und klinischer Forschungen. Als wichtigstes Ergebnis dieser Untersuchungen wurden Kriterien herausgearbeitet für die Durchführung einer im physiologischen Sinne „adäquaten“ Perfusion, d. h. einer Durchströmung, welche den metabolischen Bedürfnissen des Organismus voll gerecht wird und progrediente Alterationen in der Homeostase weitgehend vermeiden läßt^{24, 28, 29, 47-49}. Ziel dieser Form der extrakorporalen Durchströmung ist eine möglichst naturgetreue Reproduktion der hämodynamischen und respiratorischen Funktionen des anaesthesierten normothermischen Patienten innerhalb des extrakorporalen Gerätes.

Wird die *Körpertemperatur* durch Kombination von extrakorporalem Kreislauf und Blutwärmeaustausch *gesenkt*, so ergeben sich nicht nur tiefgreifende Veränderungen in vielen Körperfunktionen, sondern darüber hinaus verlieren die für normothermische Bedingungen maßgeblichen Kriterien der „adäquaten“ Perfusion ihre Bedeutung. So ist nicht vorauszusagen, welches Zeitvolumen, welcher Blutdruck oder welcher p_H -Wert bei einer gegebenen Unterkühlungstemperatur vorherrschen müssen, um Störungen der Organfunktionen zu vermeiden. Auch ist es nicht möglich, die in Oberflächenhypothermie bei Spontanzirkulation vorliegenden Stoffwechsel- und Kreislaufbedingungen als Maßstab für die Durchführung der hypothermischen Perfusion heranzuziehen, da die Oberflächenunterkühlung als solche progrediente, deletäre Veränderungen innerhalb des Organismus nach sich zieht^{76, 77}. Schließlich müssen wesentliche thermodynamische Unterschiede zwischen Oberflächenhypothermie und Blutkühlung berücksichtigt werden.

In einer früheren Veröffentlichung wurde untersucht, welcher Grad der Auskühlung des Gesamtorganismus und seiner Organe durch *extrakorporale Hypothermie* erzeugt und in welchem Ausmaß der Stoffwechsel durch diese Form der Hypothermie beeinflusst werden kann¹⁵. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Problem der adäquaten Durchströmung im *ausgekühlten Zustand*, wobei folgende Fragen im Vordergrund standen:

1. Welche Auswirkungen besitzt die extrakorporale Hypothermie auf den peripheren Gesamtwiderstand und auf die Widerstände einzelner Gefäßregionen?

2. Welche Abhängigkeit besteht bei extrakorporaler Perfusionshypothermie zwischen der Größe des Zeitvolumens einerseits und der Gesamtsauerstoffaufnahme des Organismus sowie dem Säuren-Basen-Haushalt andererseits?

Methodik

14 Bastardhunde beiderlei Geschlechts (14—36 kg Körpergewicht) wurden für die vorliegenden Versuche herangezogen. Zur Füllung des extrakorporalen Kreislaufs und zum Ausgleich laufender Blutverluste mußten jeweils zwei Spendertiere entblutet werden. Die *Narkosetechnik* folgte den in einer anderen Arbeit niedergelegten Regeln¹⁵ und umfaßte die präoperative Zufuhr von Morphium, die einmalige intravenöse Gabe von Pentobarbital, sowie die Verabreichung von Succinylcholin in halbstündigen Abständen während des ganzen Versuches.

Die *Blutgerinnung* wurde durch Heparin, 3 mg/kg Körpergewicht intravenös unterbrochen. Jeweils die Hälfte der vorhergehenden Dosis wurde in einstündigen Abständen nachgespritzt. Dem Spenderblut wurden pro Liter 30 mg Heparin, 30 ml 5% Invertzuckerlösung und 40 ml 4% Na-Bicarbonat zugesetzt.

Sofern eine kontinuierliche Messung der *Sauerstoffaufnahme* in der Lunge notwendig war, kam ein bereits andernorts beschriebenes System zur Anwendung¹⁵. Das rechte, wie auch das linke Herz, wurden mit Hilfe zweier Pumpenkreisläufe nach dem Prinzip von DREW³¹ umgangen, und die Lungen mittels Beatmungsspirometer mit reinem Sauerstoff im geschlossenen System beatmet. Die Blutableitung erfolgte aus dem rechten Ventrikel, die Blutzuleitung zur Lunge durch die A. pulmonalis. Das linke Herz wurde durch Blutableitung aus dem linken Vorhof und Wiederezufuhr durch die A. femoralis communis umgangen. Das Auswurfvolumen der rechten Pumpe folgte demjenigen der linken, wobei die Umdrehungszahl der linken Pumpe konstant gehalten wurde.

Für die Messung der *Verteilung des extrakorporalen Blutstroms* an die verschiedenen Organregionen des Organismus kam ein an die Technik von HALLEY u. Mitarb.³⁸ angelehntes System zum Einsatz. Die Versuchstiere wurden an einen Scheiben-Pumpenoxxygenator von konventioneller Bau- und Wirkungsweise angeschlossen. Die Blutableitung erfolgte zunächst wie bei üblichem totalem By-pass aus den beiden durch das rechte Herzhorn kanülierten Hohlvenen. Nach Passage von Pumpoxxygenator und Wärmeaustauscher wurde das Blut über die A. carotis dem Organismus wieder zugeführt.

Nach Beginn der extrakorporalen Durchströmung wurden folgende Maßnahmen zur getrennten Ableitung des venösen Blutes einzelner Organregionen getroffen: Kanülierung der rechten V. femoralis communis nach distal und proximal, Unterbindung der V. cava inferior unterhalb der Nierenvenen, Durchtrennung

der V. cava inferior cranial von der erwähnten Ligatur und endständige Kanülierung des den Nierenvenen zugehörigen Cavaabschnittes, Unterbindung der V. cava inferior unterhalb der Leber, Kanülierung des rechten Ventrikels durch eine Stichincision in der Ausflußbahn.

Das in die erwähnten Gebiete einströmende venöse Blut wurde durch Heberwirkung abgeführt und floß in graduierte, 40 cm unterhalb des Operationstisches aufgebauete Glaszylinder und von hier über einen Trichter in das venöse Ende der Herz-

Lungen-Maschine (Abb. 1). Durch Abklemmung der Ausflußleitungen der Zylinder konnte das Stromzeitvolumen folgender Gefäßgebiete direkt ermittelt werden:

Vena cava superior. Kopf, Hirn, Hals, obere Extremitäten und Teile des Rumpfes.

Rechter Ventrikel. Coronar- und Bronchialvenenblut.

Vena cava inferior. Gesamter Rückfluß aus Leber- und Splanchnicusgebiet.

Nierensegment. Beide Nieren und Nebennieren.

Infra renale Cava. Beide unteren Extremitäten, Teile des Rumpfes, Geschlechtsorgane.

Um einen präferentiellen Abfluß des venösen Blutes über Kollateralkanäle zu anderen Gefäßregionen hin zu vermeiden, wurden Heberhöhe und Dimensionen der venösen Ableitungen so groß gewählt, daß auch bei Vorherrschen der jeweils höchsten extrakorporalen Perfusionsvolumina ein venöser Druck um Null vorlag.

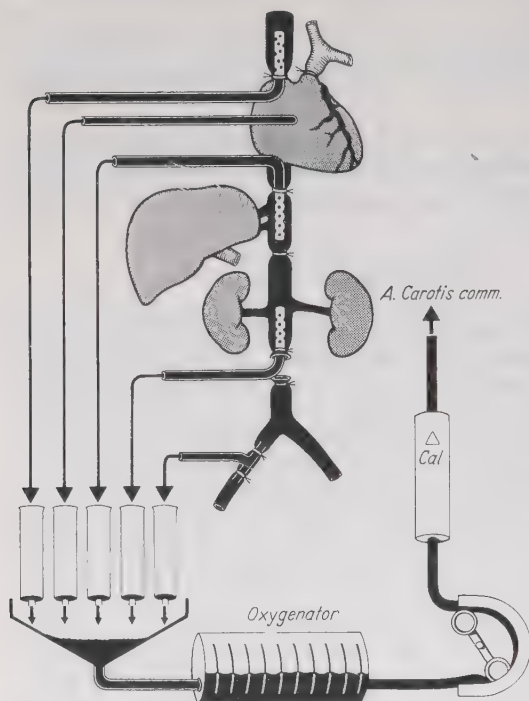


Abb. 1. Getrennte Ableitung des venösen Rückstromes aus V. cava superior, rechtem Ventrikel, Leber- und Splanchnicusgebiet, Nieren und Nebennieren und infra renaler Cava. Das Blut wird durch Heberwirkung in Meßzylinder geleitet, sammelt sich in einem Trichter und durchläuft dann den Oxygenator. Von hier wird es über den Wärmeaustauscher (A. Cal) in die A. carotis communis zurückgepumpt.

Meßtechnik

Blutdruckmessung. Mittels Statham-Druckelementen, Hellige-Druckmeßverstärker und Schwarzer-Schreibsystem über eine seitenständig kanülierte A.-femoralis.

Gesamtsauerstoffaufnahme. Fortlaufende beatmungsspirometrische Messung. Korrektur der Meßwerte des Sauerstoffverbrauches auf Standardbedingungen (STPD) mit Hilfe von Spirometer-Temperatur und mittlerem Barometerstand des Versuchstages. Blutgaswerte: Sauerstoffgehalt, Sauerstoffkapazität und Kohlen säuregehalt mit dem manometrischen Van Slyke-Gerät. Berechnung von Sauer-

stoffsättigung, Sauerstoffdruck, Kohlensäuredruck und Standardbicarbonat nach den von BARTELS u. Mitarb.⁶ angegebenen Methoden. Temperaturkorrekturen von p_H und P_{CO_2} mit Hilfe der am Abnahmeort gleichzeitig ermittelten Bluttemperaturen nach ROSENTHAL⁶⁵ bzw. BRADLEY, STUPFEL und SEVERINGHAUS¹⁸.

Stoffwechselprodukte im Blut: Milchsäure und Brenztraubensäure fermentativ nach den von HOHORST, KREUTZ und BÜCHER⁴⁰ angegebenen Methoden.

Temperaturmessungen. In Hohlorganen und Blut mit Widerstandsthermometern, im Gewebe mittels Kupfer-Konstantan-Thermoelementen.

Ergebnisse

1. Kreislauf

a) Verhalten des arteriellen Blutdrucks.

Pumpen-Oxygenator-Wärmeaustauscher. Auskühlung auf eine Oesophagustemperatur von 19–20° C in 14–20 min. Totale Durchströmung bei konstantem Perfusionsvolumen zwischen 80 und 100 ml/kg/min. Acht Tiere.

Abb. 2a und b zeigen Mittelwerte des arteriellen Blutdrucks von sieben Tieren bei Spontankreislauf, nach Beginn der normothermischen extrakorporalen Zirkulation und im Verlauf der Auskühlungsphase. Der Übergang von Spontankreislauf auf extrakorporale Zirkulation ist mit einer erheblichen Blutdruckabnahme verbunden. Nach Beginn der Kühlung fällt der arterielle Druck zunächst steil ab, um nach Unterschreiten einer Oesophagustemperatur von 33° C nur noch langsam weiter zu sinken. Zwischen Oesophagustemperaturen von 37 und 33° C beträgt die Blutdruckabnahme 20 % des Ausgangswertes bei normothermischem By-pass, zwischen Oesophagustemperaturen von 37 und 19° C 36 %.

b) Verteilung des extrakorporalen Perfusionsvolumens an die Organe in Normothermie und Hypothermie.

Pumpen-Oxygenator-Wärmeaustauscher. Getrennte Ableitung des venösen Blutes aus den Organen. Bei normaler Temperatur stufenweise Erhöhung des Perfusionsvolumens in *aufsteigender Reihe* von 20, 40, 60 und 80 ml/kg/min auf einen Wert von 100 ml/kg/min. Messung der venösen Organzeitvolumina zwischen der 3. und 5. (letzten) Minute jeder Stufe. Fortlaufende Blutdruckmessung.

Nach Beendigung der Meßreihe Auskühlung auf 20° C Körpertemperatur. Um eine weitgehend einheitliche Temperatursenkung des Gesamtorganismus zu erreichen, wurde die Kühlung so lange fortgesetzt, bis sich auch die langsam kühlenden Organe (Haut, Muskeln, Rectum) einer Temperatur von 20° C genähert bzw. diese unterschritten hatten. Zu diesem Zeitpunkt lag die Temperatur der rasch kühlenden Regionen (Herz, Niere, Hirn, Leber, Oesophagus) weit unter der Solltemperatur. Durch entsprechende Einstellung des Blutwärmeaustauschers wurden sodann die letzteren Organe auf 20° C wiedererwärmt. Temperatursenkung auf 20° C bei sieben Hunden, auf 15° C bei drei dieser Tiere. Nach Erreichen der jeweiligen Solltemperatur wiederum stufenweise Erhöhung des Perfusionsvolumens wie oben.

Tabelle 1 zeigt die Organzeitvolumina von sieben Hunden bei 37° C und bei 20° C, sowie in drei Fällen auch bei 15° C. Die Durchblutung von Nieren und Leber-Splanchnicusgebiet fällt mit sinkender Temperatur ab, der venöse Abfluß aus V. cava superior und infrarenaler V. cava

nimmt zu. Das Organzeitvolumen des Herzens zeigt keine gerichteten temperaturabhängigen Veränderungen. Bei drei von sieben Hunden trat bereits in Normothermie eine, auch von anderen Autoren im Zusammenhang mit künstlicher Perfusion beschriebene, makroskopisch

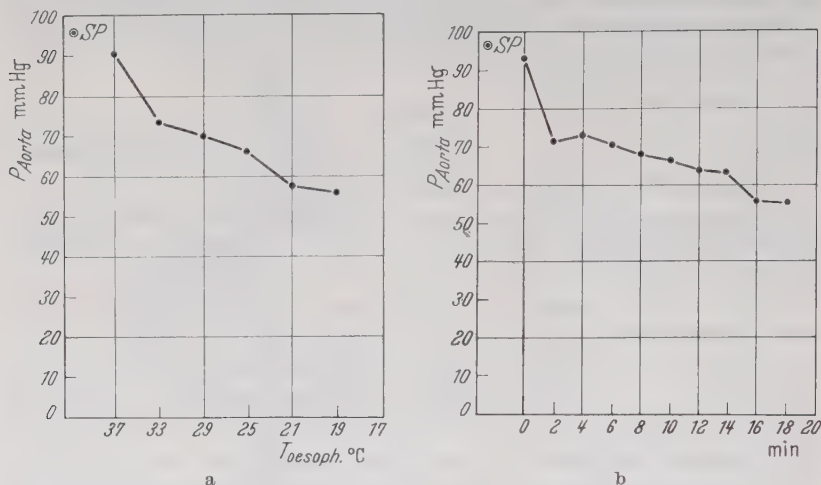


Abb. 2a u. b. Mittelwerte des arteriellen Druckes bei Spontankreislauf (SP), bei normothermischer extrakorporaler Zirkulation und bei rascher Auskühlung, in Beziehung zur Oesophagustemperatur (Abb. 2a); in Beziehung zur Dauer der Auskühlung (Abb. 2b). 8 Tiere

sichtbare Stauung der Leber auf, die sich unmittelbar nach Beginn des extrakorporalen Kreislaufs einstellte³⁰. Druckmessungen in den Mesenterialvenen ergaben Werte von 30 cm Wassersäule. Eine Stauung im Bereich des abgeleiteten Segmentes der V. cava inferior lag nicht vor.



Abb. 3. Regionale Verteilung des Perfusionsvolumens bei 37°C (■) und 20°C (□). Perfusionsvolumen 100 ml/kg/min (6 Tiere)

Die Leberdurchblutung war bei diesen Tieren vermindert. Die prozentuale Aufteilung des Perfusionsvolumens an die einzelnen Regionen in Normothermie und Hypothermie zeigt Abbildung 3. Auf das Einzugsgebiet der V. cava superior entfallen bei

voller Durchströmung in Normothermie (100 ml/kg/min) 31,7% des Perfusionsvolumens, auf das nicht arbeitende Herz 5,4%, auf Leber-Splanchnicusgebiet 29,1%, auf die Nieren 21,1% und auf die infrarenale V. cava 13,3%. In Hypothermie ändert sich dieses Verhältnis in der Weise, daß nun der Anteil der V. cava superior und der

Tabelle 1. *Organzeitvolumina ml/min*

Nr.	kg	37° C					26° C					15° C				
		Perfusionsvolumen ml/kg/min					Perfusionsvolumen ml/kg/min					Perfusionsvolumen ml/kg/min				
		20	40	60	80	100	20	40	60	80	100	20	40	60	80	100

Herz

IIIa	13,4	31	42	62	50	80	18	38	52	56	88					
IIIb	13,4	20	37	52	54	76	18	29	36	40	70					
IVa	19,1	44	62	94	102	132	33	54	70	147	150					
IVb	19,1	42	64	90	110	126	29	48	61	78	110					
V	18,2	48	92	150	180	216	22	48	66	90	120					
VI	20,8	43	54	66	81	96	36	52	66	84	129	32	50	84	111	—
VII	11,3	20	24	34	42	46	12	19	28	40	44	11	18	28	36	50
VIII	11,7	24	42	—	—	62	15	15	22	25	29	8	12	18	21	26
IX	13,9	18	28	—	—	100	22	—	62	—	—					

V. cava superior

IIIa	13,4	160	184	250	315	400	113	204	324	410	549					
IIIb	13,4	115	164	270	344	420	100	210	320	414	555					
IVa	19,1	162	234	360	501	750	160	293	460	600	840					
IVb	19,1	160	224	310	465	705	168	320	480	720	940					
V	18,2	170	310	450	800	880	170	350	495	660	640					
VI	20,8	130	230	320	400	600	200	370	640	840	1068	240	450	880	660	—
VII	11,3	108	140	100	270	370	124	174	284	420	550	137	205	320	440	560
VIII	11,7	100	190	—	—	430	140	300	430	495	600	160	310	440	525	630
IX	13,9	120	120	—	—	470	100	—	310	—	—					

Leber

IIIa	13,4	88	120	180	220	330	48	95	144	186	244					
IIIb	13,4	46	154	194	232	324	54	100	152	186	240					
IV	19,1	116	276	440	552	640	100	240	316	520	592					
IVb	19,1	108	300	480	640	720	95	228	306	390	496					
V	18,2	64	120	164	152	168	40	60	84	108	132					
VI	20,8	100	242	390	504	600	54	108	144	168	192	34	64	96	136	—
VII	11,3	80	162	252	332	384	60	104	160	204	236	52	88	148	196	236
VIII	11,7	58	110	—	—	156	34	58	84	96	102	18	50	82	100	80
IX	13,9	90	232	—	—	420	82	—	264	—	—					

Niere

IIIa	13,4	54	135	210	252	300	22	43	64	76	116					
IIIb	13,4	32	112	155	204	300	25	47	61	70	101					
IVa	10,1	50	126	220	342	336	36	74	98	116	144					
IVb	10,1	48	124	208	312	320	34	70	84	100	129					
V	18,2	38	88	136	204	252	20	68	100	120	128					
VI	20,8	104	222	387	592	576	25	63	88	107	128	18	48	77	96	—
VII	11,3	34	72	124	204	240	24	34	58	72	90	18	26	40	52	76
VIII	11,7	32	48	—	—	210	18	28	45	48	57	22	18	36	38	60
IX	13,9	52	72	—	—	312	11	—	65	—	—					

Infrarenale V. cava

IIIa	13,4	86	96	136	186	240	68	142	244	294	384					
IIIb	13,4	58	86	144	222	236	68	148	252	312	390					
IVa	19,1	20	62	90	114	174	53	118	210	248	390					
IVb	19,1	18	72	88	138	177	52	132	210	316	456					
V	18,2	60	172	264	324	480	100	220	360	496	600					
VI	20,8	48	114	180	312	420	112	234	364	504	605	108	216	354	474	—
VII	11,3	16	46	72	80	108	43	68	116	192	246	42	76	124	188	242
VIII	11,7	48	80	—	—	204	54	144	208	258	308	64	144	222	268	336
IX	13,9	27	40	—	—	175	44	—	160	—	—					

infrarenalen V. cava am Perfusionsvolumen stark zu nimmt, indessen der Anteil der Leber-Splanchnicuszirkulation und besonders der Nieren zurückgeht. Die Beteiligung des Herzens am Perfusionsvolumen bleibt im Mittel dabei konstant. Auf die V. cava superior entfallen nun 42% des Perfusionsvolumens, auf das Herz 5,6%, auf Leber-Splanchnicusgebiet 21,4%, auf die Nieren 6,4% und auf die infra-

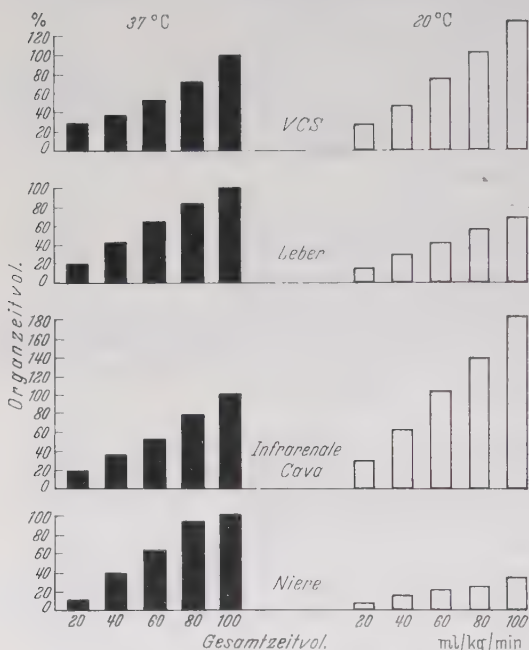


Abb. 4. Regionale Verteilung des Perfusionsvolumens bei 37 und 20° C. Vier Tiere. Abszisse: Gesamtperfusionsvolumen in ml/kg/min. Koordinate: Organzeitvolumina in % des normothermischen Ausgangswertes bei voller Durchströmung

mit geringer werdenden Inkrementen, die der V. cava superior und der infrarenalen V. cava mit wachsenden Inkrementen zu. Auskühlung auf 20° C Körpertemperatur (Abb. 4, rechts) bewirkt die oben beschriebenen Änderungen in der regionalen Organdurchblutung. Zum Unterschied zu normothermischen Bedingungen führt die stufenweise Steigerung des Perfusionsvolumens in Hypothermie zu einem annähernd proportionalen Anwachsen der einzelnen Organzeitvolumina.

In Tabelle 2 sind anhand eines typischen Versuches die durch Auskühlung auf 20° C bzw. auf 15° C erzeugten Veränderungen der regionalen Einzelwiderstände des peripheren Kreislaufs dargestellt. Die Strömungswiderstände von Nieren, Leber-Splanchnicusgebiet und Herz steigen an,

renale V. cava 23,5%. Abb. 4 zeigt das Verhalten der Organzeitvolumina der verschiedenen Körperregionen in Prozent der bei voller Durchströmung in Normothermie gemessenen Werte in Abhängigkeit von der Größe des Gesamtperfusionsvolumens bei 37° C und bei 20° C Körpertemperatur. Es ergeben sich folgende Verhältnisse: In Normothermie wie in Hypothermie bewirkt die stufenweise Steigerung des Perfusionsvolumens eine Zunahme der Durchblutung aller Organe. In Normothermie (Abb. 4, links) nehmen die Organzeitvolumina der Nieren und der Leber-Splanchnicuszirkulation

Tabelle 2. *Arterieller Mitteldruck, Organzeitvolumina und Gefäßwiderstände in Abhängigkeit vom Gesamtperfusionsvolumen bei 37, 20 und 15° C (Hund VII)*

Arterieller Mitteldruck mm Hg			Perfusionsvolumen		Peripherer Widerstand mm Hg ml/min		
37° C	20° C	15° C	ml/min	ml/kg/min	37° C	20° C	15° C
35	44	37	260	20	0,135	0,169	0,142
54	82	50	440	40	0,123	0,141	0,114
84	76	67	640	60	0,131	0,119	0,105
110	84	76	930	80	0,118	0,090	0,082
115	98	84	1150	100	0,100	0,085	0,073

Organe	Organzeitvolumen ml/min			Gefäßwiderstand mm Hg ml/min		
	37° C	20° C	15° C	37° C	20° C	15° C
Niere	34	24	18	1,029	1,833	2,056
	72	34	28	0,750	1,824	1,923
	124	58	40	0,677	1,310	1,675
	204	72	52	0,539	1,167	1,462
	240	90	76	0,479	1,089	1,105
Leber	80	60	52	0,438	0,733	0,712
	162	104	88	0,333	0,596	0,568
	252	160	148	0,333	0,475	0,453
	332	204	196	0,331	0,412	0,388
	384	236	236	0,299	0,415	0,356
Herz	20	12	11	1,750	3,667	3,364
	24	19	18	2,250	3,263	2,777
	34	28	28	2,471	2,714	2,393
	42	40	36	2,619	2,100	2,101
	46	44	50	2,500	2,227	1,680
V. cava superior	108	124	137	0,324	0,355	0,270
	140	174	205	0,386	0,356	0,244
	160	234	320	0,525	0,268	0,209
	270	420	440	0,407	0,200	0,173
	370	550	560	0,311	0,178	0,150
Infrarenale V. cava . . .	16	43	42	2,188	1,023	0,881
	46	68	78	1,174	0,912	0,658
	72	116	124	1,167	0,655	0,540
	80	192	188	1,375	0,438	0,404
	108	246	242	1,065	0,393	0,347

die Widerstände der Gefäßabschnitte von V. cava superior und infrarenaler V. cava sinken ab. Betrachtet man die Berechnungen der Einzelwiderstände von sieben Hunden zusammen, so ergibt sich folgendes Bild: alle Tiere zeigten eine starke Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes und einen erheblichen Abfall der Widerstände in den Gefäßabschnitten von V. cava superior und infrarenaler V. cava. Der Strömungswiderstand des Leber-Splanchnicuskreislaufs war fünfmal deutlich erhöht,

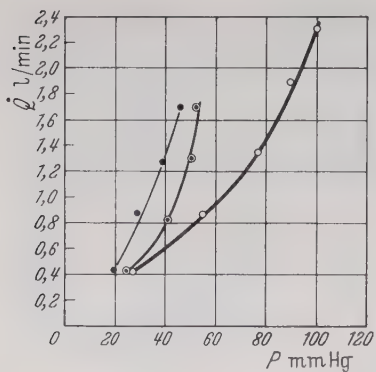


Abb. 5

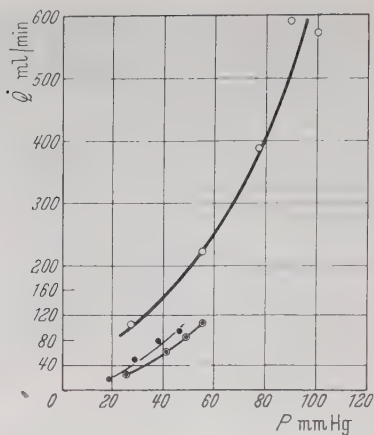


Abb. 8

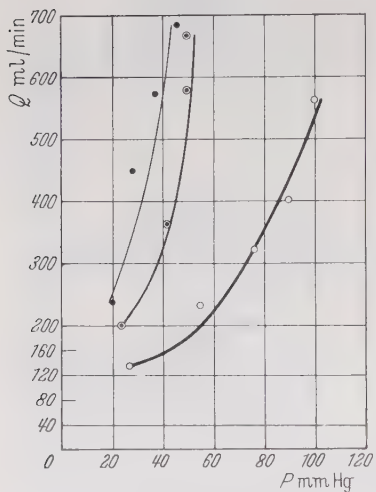


Abb. 6

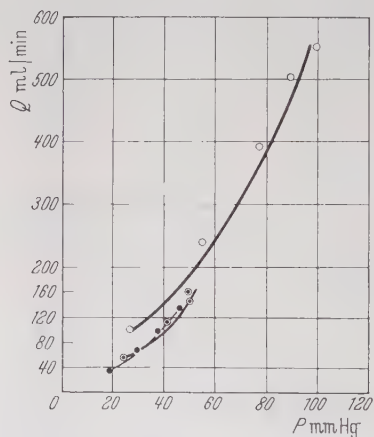


Abb. 9

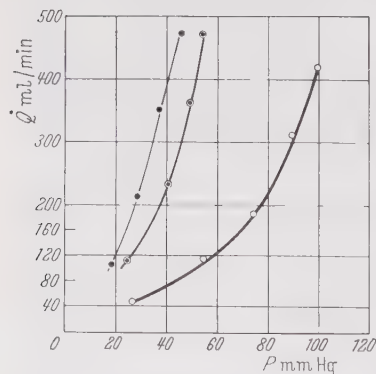


Abb. 7

Abb. 5. Druck-Stromstärkekurven des Gesamtorganismus in Normothermie (○), bei 20° C Körpertemperatur (◐) und bei 15° C Körpertemperatur (●)

Abb. 6. Druck-Stromstärkekurven des Gefäßabschnittes der V. cava superior in Normothermie (○), bei 20° C (◐) und bei 15° C (●)

Abb. 7. Druck-Stromstärkekurven des Gefäßabschnittes der V. cava infrarenalis in Normothermie (○), bei 20° C (◐) und bei 15° C (●)

Abb. 8. Druck-Stromstärkekurven der Nieren in Normothermie (○), bei 20° C (◐) und bei 15° C (●)

Abb. 9. Druck-Stromstärkekurven des Leber-Splanchnicusgebietes in Normothermie (○), bei 20° C (◐) und bei 15° C (●)

zweimal nur geringfügig. Der coronare Gefäßwiderstand stieg bei drei Hunden in Hypothermie an, blieb zweimal gegenüber der Auskühlung unbeeinflusst und nahm einmal ab. (Die Beurteilung des Widerstands im Coronarkreislauf ist dadurch erschwert, daß das Herz bei einem Teil der Tiere leer schlug, bei anderen dagegen flimmerte bzw. stillstand.)

In Abb. 5—9 sind typische Druckstromstärkekurven des Gesamtorganismus und einzelner Gefäßregionen dargestellt. Die Druck-Stromstärkekurven des Gesamtorganismus (Abb. 5) zeigen eine hypothermiebedingte Zunahme des Neigungswinkels gegen die Druckachse und somit eine Abnahme des peripheren Widerstandes. Bei niedrigem Blutdruck laufen die Kurven zusammen bzw. überschneiden sich, während zunehmend größere Differenzen im Bereich der höheren Drucke entstehen.

Aus Abb. 6 und 7 kann entnommen werden, daß der Widerstand im Bereich der Gefäßabschnitte von V. cava superior und infrarenaler V. cava in Hypothermie ebenfalls absinkt: bei vergleichbaren arteriellen Blutdrücken kommt in der Kälte eine Zunahme der Organzeitvolumina zustande. Im Gegensatz hierzu steigt der Strömungswiderstand der Nieren und des Leber-Splanchnicuskreislaufs in bemerkenswerter Weise an (Abb. 8 und 9).

2. Stoffwechsel

a) Beziehungen zwischen der *Größe des extrakorporalen Perfusionsvolumens* und *Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus*.

Doppelpumpenprinzip-Wärmeaustauscher. Vollständige Auskühlung auf Meßtemperaturen von 28 und 20° C nach der in Abschnitt 1. b) beschriebenen Methode. Stufenweise Erhöhung des Perfusionsvolumens von 20 auf 100 ml/kg/min. Konstante Durchströmung für jeweils 12—15 min, sodann kurze Überblähung der Lunge zur Atelektasenverhütung und Übergang zum nächsten Perfusionsvolumen. Messung der Sauerstoffaufnahme in der Lunge in den letzten 3 min jeder Periode. 28° C: 4 Tiere. 20° C: 7 Tiere.

Abb. 10a und b zeigen die Beziehung zwischen Perfusionsvolumen und Gesamtsauerstoffaufnahme bei Körpertemperaturen von 28 bzw. 20° C. Zur Verminderung der durch unterschiedliches Körpergewicht bedingten Streuung ist der Sauerstoffverbrauch in Prozentzahlen ausgedrückt, wobei die bei einem Perfusionsvolumen von 60 ml/kg/min gemessenen Werte willkürlich — 100% gesetzt wurden. Bei 28° C wie bei 20° C erzeugte eine Senkung des extrakorporalen Perfusionsvolumens auf 40 ml/kg/min eine Verminderung der Sauerstoffaufnahme, während eine Steigerung des Durchströmungsvolumens über einen Wert von 60 ml/kg/min hinaus keine weitere signifikante Zunahme des Sauerstoffverbrauches erbrachte. Wurde das Durchströmungsvolumen auf 20 ml

je kg/min herabgesetzt, so betrug die Sauerstoffaufnahme bei 28° C nur noch etwa 62%, bei 20° C 74% des der jeweiligen Temperatur zu-

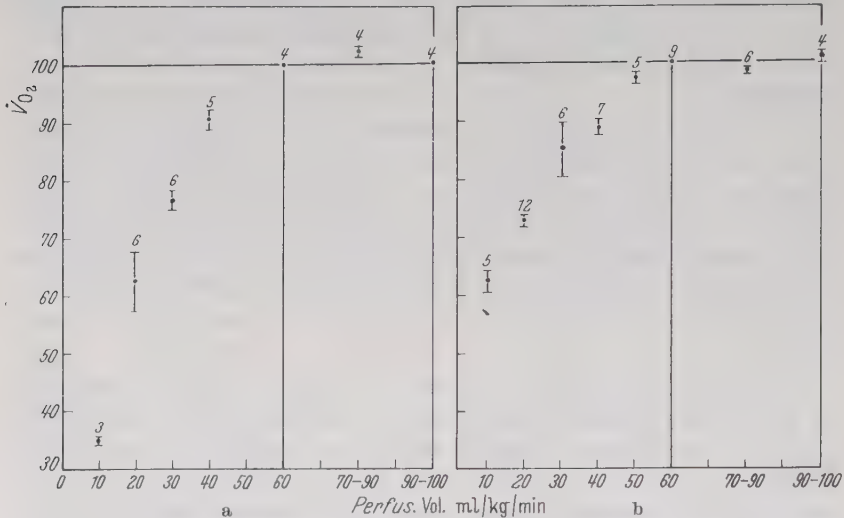


Abb. 10a u. b. Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und extrakorporalem Perfusionsvolumen in Hypothermie. a 28° C; b 20° C.) Aufzeichnung der Mittelwerte als Punkte, der mittleren Fehler der Mittelwerte als Vertikallinien. Die Zahlen über den Linien geben die Anzahl der Messungen wieder

gehörigen Kontrollwertes. Gemäß der Senkung des Gesamtstoffwechsels fällt das Sauerstoffdefizit um so kleiner aus, je niedriger die

Tabelle 3. Veränderungen in Standard-Bicarbonat und Milchsäure im arteriellen Blut bei Durchströmung mit Perfusionsvolumina unterschiedlicher Größe für jeweils 12—15 min. Auskühlung auf Körpertemperaturen von 20—25° C.

Nr.	AR _p mMol/l Perfusionsvolumen ml/kg/min			MS mg-% Perfusionsvolumen ml/kg/min		
	20—40	40—60	60	20—40	40—60	60
1	17,7	18,0	17,9	52,1	56,3	60,3
2	19,7	18,6	20,8	26,2	—	31,1
3	19,4	20,4	20,4	17,5	19,7	23,4
4	24,3	23,3	26,2	26,8	28,5	23,5
5	19,3	18,0	17,8	—	—	—
6	19,8	18,0	20,8	—	—	—
7	19,3	20,0	20,6	—	—	—
8	21,1	21,4	21,0	—	—	—

Körpertemperatur von 20—25° C. Durchströmung mit Perfusionsvolumina zwischen 20 und 100 ml/kg/min für jeweils 12 bis 15 min. Abnahme von arteriellen Blutproben am Ende jeder Durchströmungsstufe. Acht Tiere.

Körpertemperaturgehalten wird. Bei einer Durchströmung mit nur 20 ml/kg/min bei 28° C errechnet sich eine Sauerstoffschuld von im Mittel 0,87 ml/kg/min, bei 20° C von 0,35 ml/kg/min.

b) Abhängigkeit des Säuren-Basen-Haushaltes des Gesamtorganismus und einzelner Organe von der Größe des extrakorporalen Perfusionsvolumens.

Doppelpumpenprinzip-Wärmeaustauscher. Einheitliche Auskühlung auf eine

Tabelle 3 zeigt das Verhalten von Standardbicarbonat und Blutmilchsäure bei Perfusion mit Durchströmungsvolumina unterschiedlicher Höhe in Hypothermie von 20–25° C für jeweils 12–15 min. Eine Beeinflussung der Meßwerte von Blutmilchsäure und Standardbicarbonat durch die Größe des extrakorporalen Perfusionsvolumens läßt sich aus der Tabelle nicht entnehmen.

Pumpen-Oxygenator-Wärmeaustauscher. Getrennte Ableitung des venösen Blutes einzelner Regionen. Perfusion mit 100, 40 und 20 ml/kg/min für jeweils 15 min in Normothermie und Abnahme von arteriellen Blutproben und venösen Organproben am Ende jeder Durchströmungsperiode. Zwei Hunde. Durchströmung mit einem Perfusionsvolumen von 60 ml/kg/min für 15 min bei einheitlicher Auskühlung auf eine Körpertemperatur von 20° C. Sodann Senkung des Perfusionsvolumens auf 20 ml/kg/min und Durchströmung für 15 min (zwei Tiere) und für 30 min (zwei Tiere). Abnahme von arteriellen Blutproben und venösen Organproben am Ende jeder Periode.

Abb. 11 zeigt das Verhalten des Säuren-Basen-Haushaltes bei stufenweiser Drosselung des Perfusionsvolumens in Normothermie.

Der Kohlensäuredruck im arteriellen Blut verändert sich bei abfallendem Gesamtperfusionsvolumen in nur unbedeutendem Maße (konstante Kohlensäurekonzentration im Oxygenatorgas). Im venösen Blut der Leber-Splanchnicuszirkulation kommt es zunächst zu einem geringfügigen, dann aber sehr steilen Anstieg der Kohlensäurespannung. Der Kohlensäuredruck im venösen Blut von V. cava superior und infra-renalener V. cava nimmt mit stufenweiser Drosselung des Perfusions-

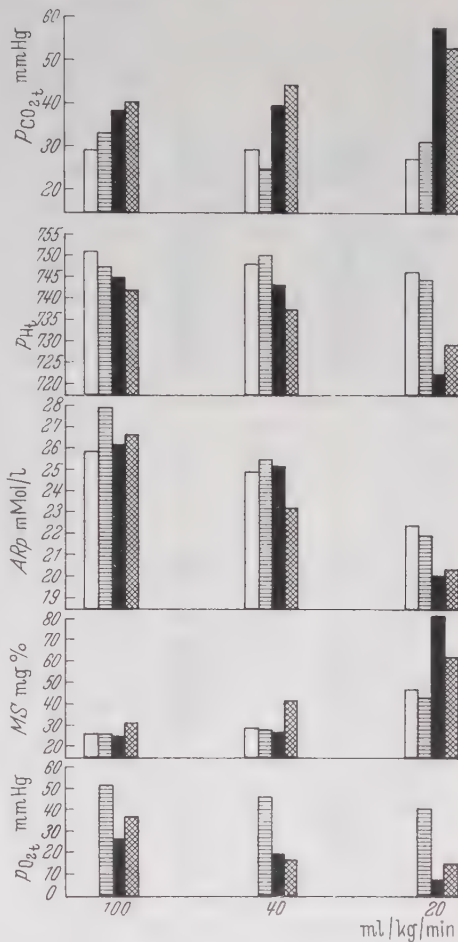


Abb. 11. Säuren-Basen-Veränderungen einzelner Organe in Abhängigkeit vom extrakorporalen Perfusionsvolumen bei 37° C Körpertemperatur. Abszisse: Perfusionsvolumen in ml/kg/min (zwei Hunde). □ Arterielles Blut. ▨ Venöses Nierenblut. ■ Lebervenenblut. ▩ Extremitätenvenenblut

volumens ebenfalls zu. Im Nierenvenenblut fehlt ein Anstieg des Kohlendruckes. Der arterielle p_{H} -Wert fällt mit jeder Erniedrigung des

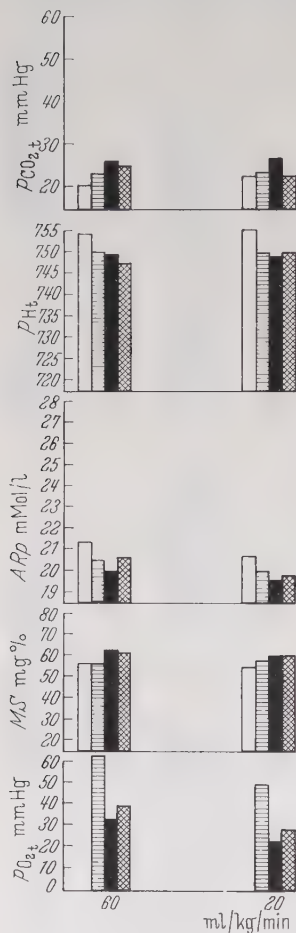


Abb. 12. Säuren-Basen-Veränderungen einzelner Organe in Abhängigkeit vom Perfusionsvolumen bei 20°C Körpertemperatur. Abszisse: Gesamtpfusionsvolumen ml/kg/min (vier Hunde). Arterielles Blut. Nierenvenenblut. Lebervenenblut. Extremitätenvenenblut

Perfusionsvolumens ab. Eine vergleichsweise stärkere p_{H} -Senkung kommt im venösen Blut von Leber, V. cava superior und infrarenaler V. cava zustande. Der p_{H} -Wert des Nierenvenenblutes verhält sich ähnlich wie der arterielle p_{H} .

Standardbicarbonat und Milchsäure zeigen im arteriellen Blut und im venösen Blut der einzelnen Regionen ein gegenseitiges Verhalten. Das Standardbicarbonat sinkt mit jeder Verringerung des Perfusionsvolumens ab, die Blutmilchsäure nimmt zu. Bei 40 ml/kg/min sind diese Veränderungen im venösen Blut von V. cava superior und infrarenaler V. cava bereits deutlich vorhanden. Die weitere Senkung des Perfusionsvolumens auf 20 ml/kg/min bewirkt eine starke Zunahme des Lactates im venösen Blut der V. cava infrarenalis und besonders im Lebervenenblut, wobei eine positive arterio-venöse Milchsäurekonzentrationsdifferenz entsteht. Auch die arterielle und renal-venöse Milchsäurekonzentration steigt nun an. Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (nicht dargestellt) liegt durchwegs weit über 120 mm Hg. Die Drosselung des Perfusionsvolumens erzeugt eine nur geringe Abnahme der Sauerstoffspannung im Nierenvenenblut. Der Partialdruck im venösen Blut des Leber-Splanchnicusgebietes, der V. cava superior und der infrarenalen V. cava fällt mit jeder Verminderung des Perfusionsvolumens erheblich ab; im Lebervenenblut werden bei 20 ml/kg/min extrem niedrige Werte erreicht.

Im Gegensatz hierzu verursacht die Aufrechterhaltung eines Perfusionsvolumens von nur 20 ml/kg/min für 15–30 min in

Hypothermie von 20°C (Abb. 12) keine signifikanten Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Die Sauerstoffdrucke im venösen Blut der Niere, der V. cava superior, der V. cava infrarenalis und des Leber-

Splanchnicusgebietes sind vermindert, liegen jedoch oberhalb der bei einem Perfusionsvolumen von 40 ml/kg/min in Normothermie gemessenen Werte.

Besprechung der Ergebnisse

1. Soll die Frage des für hypothermische Bedingungen adäquaten Perfusionsvolumens von seiten des Kreislaufs näher betrachtet werden, so wird man von einer Reihe von Untersuchungen ausgehen müssen, welche einen kühlungsbedingten Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes^{14, 21, 32, 50, 62, 67, 74}, eine Vermehrung des Körperblutvolumens bei gleichzeitiger Abnahme der „aktiven Blutmenge“⁴⁵ und eine Verlangsamung der Capillarströmung in verschiedenen Gefäßregionen^{34, 35, 51, 67} eindeutig nachweisen. Die extrakorporale Auskühlung bewirkt danach ein Absinken des vasokonstriktorischen Tonus im arteriolen wie im venösen Abschnitt der Strombahn, ein „Versacken“ des Blutes im Gefäßsystem und ein Nachlassen der Strömungsgeschwindigkeit, zumindest in bestimmten Abschnitten der Zirkulation. Die Verminderung vasokonstriktorischer Impulse in Hypothermie wurde verschiedentlich als zentralnervöser Effekt gedeutet, da eine isolierte Hirnauskühlung ähnliche Wirkungen auf den Kreislauf besitzt^{19, 20, 73}.

Die von uns erhobenen Befunde bezüglich des Blutdruckverhaltens bei extrakorporalem Kreislauf in Hypothermie entsprechen im wesentlichen den Ergebnissen anderer Untersucher. Der arterielle Blutdruck sinkt bereits bei Beginn der normothermischen extrakorporalen Zirkulation gegenüber dem Ausgangswert ab^{16, 79}. Wird nun die Bluttemperatur durch extrakorporalen Wärmeaustausch vermindert, so kommt eine weitere, zunächst steile, unterhalb von etwa 32° C immer geringer werdende Blutdrucksenkung zustande, welche bei 10—15° C einen Minimalwert erreicht. Es sei hier vermerkt, daß sich der beobachtete Blutdruckabfall nur bei rascher Temperatursenkung einstellt, während eine langsame Initialkühlung häufig, wohl gegenregulatorisch bedingte, Blutdruckanstiege bewirkt. Die von uns beim Hund ermittelten Relativwerte für den Blutdruckabfall, nämlich eine Verminderung auf 80% des Ausgangswertes zwischen 37 und 32° C und eine Reduktion auf 64% bei weiterer Auskühlung auf 20° C entsprechen den von anderen Untersuchern gewonnenen Daten^{32, 45}.

Geht man von der Tatsache aus, daß die verschiedenen Gefäßregionen des Körpers durchaus unterschiedliche Druck-Volumen-Charakteristika besitzen, so ergibt sich, daß ein derartig starkes Nachlassen des vasokonstriktorischen Tonus rein druckpassiv erhebliche Veränderungen der Verteilung des Perfusionsstromes an einzelne Organe zur Folge haben muß. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die Unterkühlung als solche die Einzelwiderstände verschiedener Organe unterschiedlich beeinflussen könnte, worauf Ergebnisse an hypothermisch perfundierten isolierten

Organen hinweisen. So wurde eine Zunahme der Gefäßwiderstände von Hirn^{52, 80}, Niere^{2, 75} und Leber-Mesenterialzirkulation⁷⁵ und eine Verminderung der Extremitäten^{27, 60} und Coronarwiderstände^{10, 13} gefunden. Allein aus dem Verhalten der relativen Kühlgeschwindigkeiten einzelner Organe bei extrakorporalem Blutwärmeaustausch konnte auf Veränderungen der regionalen Durchblutung geschlossen werden^{15, 61}.

Im Hinblick auf die Frage nach dem Ausreichen der Perfusion in Hypothermie erschien es nun wünschenswert, den erwähnten Einzelbefunden mit einer von uns bereits früher beschriebenen Methode¹⁷ nachzugehen, welche eine direkte und simultane Bestimmung der Organzeitvolumina individueller Regionen zuließ.

Von SAPIRSTEIN wurden in Normothermie bei Spontanzirkulation mit einem Isotopenverfahren brauchbare Daten über die regionale Durchblutung gewonnen⁶⁶. Diese zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den von uns angestellten Verteilungsmessungen. Lediglich die Nierendurchblutung war in unseren Versuchen mit 21% gegenüber 11% höher. Wurde nun die Körpertemperatur auf 20 bzw. 15° C gesenkt, so ergaben sich tiefgreifende Veränderungen der Verteilung des extrakorporalen Perfusionsstromes. Die Durchblutung der Schalenorgane nahm zu, die des Leber-Splanchnicusgebietes und der Niere verringerte sich. Diese Befunde stehen in gutem Einklang mit den erwähnten Ergebnissen an isolierten gekühlten Organen, wie mit Simultanmessungen der regionalen Durchblutungsgrößen von EBERT u. Mitarb.³², die in Hypothermie eine Zunahme des Blutstromes der Femoralarterie und ein Absinken der Leber-Splanchnicus- und Nierendurchblutung feststellten. Die Durchblutungsdrösselung ging dabei vorwiegend auf Kosten des Splanchnicusabschnittes, während die arterielle Durchblutung nur geringfügig abnahm. Die Körpertemperatur wurde in diesen Versuchen bis 10° C gesenkt, wobei die Abweichungen in der regionalen Durchblutung fortlaufend zunahmen.

Zusätzliche Schlüsse konnten aus der stufenförmigen Erhöhung des Perfusionsvolumens in Normothermie und Hypothermie gezogen werden. Bei normaler Körpertemperatur ergab die stufenweise Steigerung des extrakorporalen Perfusionsvolumens eine disproportionale Zunahme der Organzeitvolumina von V. cava superior und V. cava infrarenalis, Nieren- und Leber-Splanchnicusabschnitten in dem Sinne, daß die Schalendurchblutung mit wachsenden Inkrementen, die Kerndurchblutung mit fallenden Inkrementen zunahmen. Über ähnliche Beobachtungen bei normothermischer extrakorporaler Zirkulation berichteten ANDERSEN u. Mitarb.³, sowie JOHNSON, GOTT und WELLAND⁴⁴ und interpretierten sie als „Zentralisationseffekt“, wie er bei akuten Blutverlusten eintritt⁶⁴. Wie Abb. 4 (S. 386) zeigt, geht diese Tendenz zur bevorzugten Versorgung lebenswichtiger Organe in Hypothermie weit-

gehend verloren, woraus ebenfalls auf eine Abschwächung der Regulationsfähigkeit der Zirkulation geschlossen werden könnte.

Alle bisher erwähnten Befunde ergeben für sich gesehen noch kein Bild von den Veränderungen der Einzelwiderstände des Kreislaufs in Hypothermie. Daß es sich bei der beobachteten Verteilungsstörung nicht allein um druckpassive Effekte handelt, kann aus den in Abb. 5—9 (S. 388) dargestellten Druckstromstärkekurven geschlossen werden. Zweifelsohne kommt es in den Schalenorganen, wahrscheinlich vor allem in der Muskulatur, zu erheblicher Vasodilatation, deren Ausmaß auf Grund des Anstieges der Blutviscosität^{14, 58} durch die erhaltenen Druckstromstärkebeziehungen nicht voll erfaßt wird. Andererseits kann auf eine Vasoconstriction der Nieren- und Leber-Splanchnicusgefäße wegen der hypothermischen Blutviscositätssteigerung nicht ohne weiteres geschlossen werden. Neuere Ergebnisse von ALBRECHT² und SCHMIDT-MENDE⁶⁸ weisen jedoch eindeutig darauf hin, daß eine starke humoral ausgelöste renale Vasoconstriction in Hypothermie zustande kommt.

Betrachtet man diese Ergebnisse unter der Fragestellung nach dem adäquaten Perfusionsvolumen in Hypothermie, so ergibt sich, daß die Bedingungen für eine ausreichende Durchströmung aller Organe mit sinkender Temperatur fortlaufend ungünstiger werden. Nicht nur sinkt der Blutdruck ab und unterschreitet möglicherweise zumindest in gewissen Gebieten die kritischen Verschlußdrucke, sondern darüber hinaus wird der effektive Druck durch die hypothermische Blutviscositätssteigerung weiter vermindert. Brauchbare Angaben über die Beeinflussung der kritischen Verschlußdrucke²³ durch Hypothermie fehlen. Lediglich GERBODE u. Mitarb.³⁶ berichteten über ein Sistieren der Konjunktivalzirkulation bei Unterschreiten eines arteriellen Mitteldruckes von 50 mm Hg bei hypothermischer extrakorporaler Perfusion des Menschen. Zusätzlich zu einer ungünstigen Beeinflussung des Blutdrucks erzeugt die extrakorporale Hypothermie eine Fehlverteilung der regionalen Perfusion, wobei die Durchblutung der Schalenorgane zunimmt, diejenige einiger lebenswichtiger Organe dagegen eingeschränkt wird. Unter hämodynamischen Gesichtspunkten betrachtet, erscheint daher eine starke Drosselung des extrakorporalen Perfusionsstromes in Hypothermie als nicht sinnvoll.

2. Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit wurde versucht, die Größe des ausreichenden Perfusionsvolumens von seiten des Stoffwechsels näher zu definieren. Zur Diskussion der Ergebnisse seien zunächst entsprechende in Normothermie erhaltene Befunde kurz zusammengefaßt. Die Größe des spontanen Herzzeitvolumens unter Anaesthetie bei eröffnetem Thorax wurde mit etwa 2,3 Liter/m² Körperoberfläche und Minute ermittelt^{25, 39, 48}. Dies entspricht einer Durchströmung von etwa 60 ml

je kg/min bei 70 kg Körpergewicht, von 100 ml/kg/min bei 20 kg und von 120 ml/kg/min bei 10 kg, Körperoberfläche*. Bei Verabreichung von Perfusionsvolumina dieser Größenordnung liegen Sauerstoffgehalt^{28, 29, 49, 59}, -Sättigung^{23, 54} und -Spannung^{7, 8, 24} im venösen Mischblut beim Menschen und beim Hund ebenfalls im Bereich der Spontanzirkulationswerte. Progrediente Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt im Sinne eines Anstieges anaerober Stoffwechselprodukte fehlen^{5, 7, 8, 9, 26, 28, 29, 59, 63}.

Wird nun das Perfusionsvolumen herabgesetzt, so stellen sich Abweichungen ein, die auf eine mangelhafte Sauerstoffversorgung, zumindest gewisser Organe, schließen lassen. So fanden BEER u. Mitarb.^{7, 8} eine Abnahme des Gesamtsauerstoffverbrauches und des Standardbicarbonates bei Hunden, die mit Perfusionsvolumina von weniger als 60 ml/kg/min durchströmt worden waren. Oberhalb eines Zeitvolumens von 60 ml/kg/min war der Sollwert des Sauerstoffverbrauches der Tiere erreicht; eine weitere Steigerung der Durchströmung erbrachte keine nennenswerte Zunahme der Sauerstoffaufnahme. Über ähnliche Befunde wurde von PANETH u. Mitarb.⁵⁹ berichtet. In diesen Untersuchungen lag das kritische Perfusionsvolumen bei 1,2 Liter/m²/min. ANDERSEN und SENNING⁴, SENNING⁷² und CLOWES u. Mitarb.²⁶ fanden ebenfalls eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches zwischen Perfusionsvolumina von 20 und 60 ml/kg/min beim Hund, jedoch einen weiteren, weniger steilen Anstieg bei Erhöhung des Perfusionsvolumens auf 100 ml/kg/min. Die letzteren Beobachtungen könnten darauf hinweisen, daß ein relativer Sauerstoffmangel auch im Bereich der höheren Durchströmungsvolumina vorgelegen haben muß. Sie stehen jedoch in Widerspruch zu gleichzeitigen Messungen von Standard-Bicarbonat und Milchsäure: Während eine deutliche Ansäuerung des Blutes bei Perfusionsvolumina unter 60 ml/kg/min auftrat, fehlte sie bei Vorherrschen höherer Durchströmungsvolumina^{9, 26, 72}. Alle Untersuchungen dieser Art stimmen damit dahingehend überein, daß das Unterschreiten eines *Perfusionsvolumens von etwa 60 ml/kg/min* beim normothermischen Hund einen raschen Anstieg saurer Stoffwechselprodukte im Blut zur Folge hat.

Auf Grund der vielfältigen auskühlungsbedingten Veränderungen in Stoffwechsel und Kreislauf läßt sich nun nicht voraussagen, in welcher Weise das kritische Perfusionsvolumen durch die Hypothermie beeinflusst wird. Bei Oberflächenabkühlung im Eiswasserbad unter Spontanzirkulation wurden von ALBERS u. Mitarb.¹ ähnliche Temperaturkoeffizienten für Gesamtsauerstoffverbrauch, Herzzeitvolumen, Sauerstoffdruck im venösen Mischblut und für den kritischen Sauerstoffdruck des Gewebes ermittelt. Aus diesem Verhalten wurde auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung bestimmter Organe, aber auch des Gesamtorga-

* $m^2 = 0,112 \frac{3}{4} \text{kg}^2$.

nismus, geschlossen. Unter Annahme gleicher Temperaturkoeffizienten für Gesamtsauerstoffaufnahme und Zeitvolumen dürfte danach das extrakorporale Durchströmungsvolumen bei 20° C auf etwa 25%, bei 10° C auf etwa 15% des normothermischen Ausgangswertes verringert werden. Es würde dies einer Verminderung des vollen Perfusionsvolumens eines 20 kg schweren Hundes (100 ml/kg/min) auf Werte von 25 bzw. 10 ml/kg/min, und des „kritischen“ Durchströmungsvolumens auf 15 bzw. 6 ml/kg/min entsprechen. Unter dieser Vorstellung berechnete GOLLAN³⁷ das für die jeweilige Temperatur günstigste Perfusionsvolumen. Wäre andererseits die Größe des Sauerstoffverbrauches vorwiegend abhängig von der Anzahl der am Kreislauf teilhabenden Capillargebiete, so könnte eine Verminderung der Körpertemperatur, trotz der Abnahme des Zellstoffwechsels, unter Umständen ohne Einfluß auf das „kritische“ Perfusionsvolumen bleiben. Unabhängig von der Körpertemperatur würden dann bei Unterschreiten eines „kritischen“ Durchströmungsvolumens bzw. eines „kritischen“ Blutdrucks (?) immer mehr Capillargebiete aus der Zirkulation ausgeschaltet und als Folge die Gesamtsauerstoffaufnahme eingeschränkt.

Die in Abb. 10a und b (S. 390) dargestellten Beziehungen zwischen Perfusionsvolumen und Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus bei 28 und bei 20° C Körpertemperatur lassen nun darauf schließen, daß das kritische extrakorporale Perfusionsvolumen mit sinkender Körpertemperatur tatsächlich nicht abnimmt: bei 28° C wie auch bei 20° C bewirkt eine Senkung des Durchströmungsvolumens auf einen Wert von 40 ml/kg/min einen Abfall des Gesamtsauerstoffverbrauches. Wird das Perfusionsvolumen auf 20 ml/kg/min eingestellt, so verringert sich die Sauerstoffaufnahme noch weiter. Unsere Befunde werden durch die Ergebnisse von KAMEYA u. Mitarb.^{46, 57}, YEH u. Mitarb.⁸¹ und SEALY u. Mitarb.⁷⁰ weiter erhärtet, die eine ähnliche Beziehung zwischen Perfusionsvolumen und Sauerstoffaufnahme auch bei 10° C fanden.

Diese Auffassung scheint nun in Widerspruch zu stehen mit den erwähnten Untersuchungen von ALBERS u. Mitarb.¹ hinsichtlich eines ähnlichen Temperaturganges von Herzzeitvolumen und Sauerstoffverbrauch bei Auskühlung im Eiswasserbad. Betrachtet man jedoch die Größe der spontanen Herzzeitvolumina dieser Versuche, so ergibt sich, daß diese erst bei Erreichen der Endtemperatur von 20° C in den Bereich der „kritischen“ Zeitvolumina absanken. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus müßte somit in diesen Versuchen vorgelegen haben.

Berechnet man aus unseren Daten das unter einer Durchströmung von 20 ml/kg/min auftretende Sauerstoffdefizit bei 28° C und bei 20° C, so ergeben sich Werte von im Mittel 0,87 bzw. 0,35 ml/kg/min. Eine ähnlich geringe Durchströmung würde in Normothermie eine Sauerstoff-

schuld von etwa 1,8 ml/kg/min bedingen (berechnet aus Daten von PANETH u. Mitarb.⁵⁹). Das Sauerstoffdefizit verringert sich somit mit sinkender Temperatur. Demgemäß müssen auch die Auswirkungen einer stark reduzierten Durchströmung auf das Säuren-Basen-Gleichgewicht in Hypothermie weniger schwerwiegend sein als in Normothermie. Daß dies der Fall ist, zeigen die in Tabelle 3 (S. 390) und Abb. 11 und 12 (S. 391, 392) zusammengestellten Daten. Während eine Drosselung des Perfusionsvolumens auf 20–40 ml/kg/min in Normothermie eine schwerwiegende metabolische Ansäuerung des venösen Blutes bestimmter Organe und schließlich auch des arteriellen Blutes zur Folge hatte, kamen derartige Veränderungen bei 28° C und bei 20° C überhaupt nicht zustande.

Wie läßt sich nun dieser paradoxe Befund einer fehlenden metabolischen Acidose bei nachgewiesener Sauerstoffschuld erklären? Einmal könnte die Glykolyse in Hypothermie derartig verlangsamt sein, daß der für den Austritt von Milchsäure aus den Zellen erforderliche Konzentrationsgradient^{41, 42} nicht erreicht wird. Andererseits muß nach neueren Untersuchungen von LUNDSGAARD-HANSEN u. Mitarb.^{53, 54} über das Verhalten des „Excesslactat“⁴³ in extrakorporaler Hypothermie mit einer hypoxischen metabolischen Acidose gerechnet werden, welche mit Hilfe der konventionellen Milchsäurebestimmung nicht erfaßt wird. Schließlich könnten die gemessenen Blutmetabolitkonzentrationen den Zustand des cellulären Stoffwechsels aus hämodynamischen Gründen nicht wahrheitsgetreu wiedergeben. Die letztere Möglichkeit erscheint auf Grund der erwähnten ungünstigen Beeinflussung der Zirkulation durch die Hypothermie am wahrscheinlichsten. Unter diesen Voraussetzungen dürfte es nicht statthaft sein, den Beweis einer ausreichenden Durchströmung allein anhand hoher venöser Sauerstoffwerte bzw. eines normalen Blutbicarbonates *während der hypothermischen Perfusion* zu führen, wie dies vor allem die Gruppe um SEALY^{69, 71, 82} getan hat. Es ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, daß die erwähnten Autoren den Wert der hypothermischen low-flow-Perfusion neuerdings in Zweifel ziehen und zwar ebenfalls auf Grund hämodynamischer Untersuchungen²².

TREDE, FOOTE und MALONEY⁷³ untersuchten die Säuren-Basen-Verhältnisse beim Hund *während der Wiedererwärmungsphase* unter Vorherrschen relativ hoher Durchströmungsvolumina, ohne einen signifikanten Bicarbonatabfall zu finden. Demgegenüber demonstrierten BERNARD u. Mitarb.¹² eine Wiedererwärmungslactatämie beim Menschen, die um so ausgeprägter war je niedriger die Körpertemperatur einerseits und das Durchströmungsvolumen andererseits gehalten wurde.

Für die Anwendung der extrakorporalen hypothermischen Perfusion beim Menschen ergibt sich auf Grund dieser Überlegungen der Schluß,

daß das Durchströmungsvolumen nach Möglichkeit einen Wert von 60% des normothermischen Sollperfusionsvolumens, d. h. etwa 1,4 Liter/m² Körperoberfläche/min nicht unterschreiten soll, zumal eine einheitliche Auskühlung unter klinischen Bedingungen nur selten erreicht wird. Macht die jeweilige operative Situation eine starke Einschränkung des extrakorporalen Perfusionsstromes bzw. eine totale Kreislaufstilllegung erforderlich, so empfiehlt sich die Anwendung möglichst hoher Durchströmungsvolumina während der Auskühlungsphase, um auf dem Wege einer ausgiebigen Temperatursenkung in allen metabolisch bedeutsamen Regionen eine möglichst durchgreifende Stoffwechselreduktion zu erwirken¹⁵. Nur so wird es möglich sein, die durch gedrosselte Perfusion erzeugte Sauerstoffschuld und ihre Konsequenzen in Grenzen zu halten. Ebenso dürfte es zweckmäßig sein, eine ausreichende Sauerstoffzufuhr zum Gewebe durch Einhaltung möglichst hoher Perfusionsvolumina in der Wiedererwärmungsphase zu gewährleisten.

Literatur

- ¹ ALBERS, S., W. BRENDL, A. HARDEWIG u. W. USINGER: Blutgase in Hypothermie. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **266**, 373 (1953).
- ² ALBRECHT, K. F.: Hämodynamik der Niere bei extrakorporaler Zirkulation in Normothermie und Hypothermie um 10° C. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **206**, 123 (1963).
- ³ ANDERSEN, M. N., G. HAMBRAEUS, G. A. ALFANO and W. G. SCHENK: Distribution of splanchnic and peripheral blood flow during acute reduction in circulatory rate. *Ann. Surg.* **153**, 477 (1961).
- ⁴ —, and A. SENNING: Studies in oxygen consumption during extracorporeal circulation with a pump-oxygenator. *Ann. Surg.* **148**, 59 (1958).
- ⁵ BALLINGER, W. F., H. VOLLENWEIDER, L. PIERUCCI and J. Y. TEMPLETON: Anaerobic metabolism and metabolic acidosis during cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.* **153**, 499 (1961).
- ⁶ BARTELS, H., E. BÜCHERL u. C. W. HERTZ: Lungenfunktionsprüfungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- ⁷ BEER, R.: Gasstoffwechsel, Säuren-Basen-Haushalt und Hämodynamik bei Anwendung eines extrakorporalen Kreislaufs. *Marburg. Med. Habil.-Schr.* 1958.
- ⁸ —, G. LOESCHKE, H. GEHL, H. G. BORST u. M. SCHMIDT-MENDE: Pathophysiologie des extrakorporalen Kreislaufs. I. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **291**, 443 (1959).
- ⁹ BELL, A. L., H. F. FITZPATRICK, E. ANDRAE, S. SHIMOMURA and R. PINGEON: The influence of the rate of perfusion on physiologic responses during cardiac bypass. *Ann. Surg.* **148**, 968 (1958).
- ¹⁰ BERNE, R. M.: Coronary blood flow during hypothermia. *Physiology of induced hypothermia*, p. 165. Washington: Nat. Research Council 1956.
- ¹¹ BERNHARD, W. F., G. F. CAHILL and G. W. CURTIS: The rationale of surgery under hypothermia in patients with severe hepato-cellular disease. *An. Surg.* **145**, 289 (1957).
- ¹² —, S. E. CARROLL, H. F. SCHWARZ and R. E. GROSS: Metabolic alterations associated with profound hypothermia and extracorporeal circulation in the dog and man. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **42**, 793 (1961).

- ¹³ BERNHARD, W. F., H. F. SCHWARZ and N. MALLICK: Intermittant cold coronary perfusion as an adjunct to open heart surgery. *Surg. Gynec. Obstet.* **111**, 744 (1960).
- ¹⁴ BONHOEFFER, K. F., W. EIGLER u. H. GEHL: Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten des gesamten Kreislaufwiderstandes bei tiefer Hypothermie in extrakorporaler Zirkulation. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **298**, 824 (1961).
- ¹⁵ BORST, H. G.: Experimentelle Untersuchungen über die kombinierte Anwendung von extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie. I. Pathophysiologie der Auskühlung und Wiedererwärmung. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **302**, 321 (1963).
- ¹⁶ —, R. BEER, H. GEHL, G. LOESCHKE u. M. SCHMIDT-MENDE: Pathophysiologische Veränderungen bei Anwendung eines extrakorporalen Kreislaufs. II. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **291**, 467 (1959).
- ¹⁷ —, M. SCHMIDT-MENDE and S. KOVACICEK: Distribution of extracorporeal blood flow in normothermia and hypothermie. *J. cardiovasc. Surg. (Torino)* (im Druck) (1963).
- ¹⁸ BRADLEY, A. F., M. STUFFEL and J. W. SEVERINGHAUS: Effect of temperature on PCO₂ and PO₂ of blood in vitro. *J. appl. Physiol.* **9**, 201 (1956).
- ¹⁹ BRENDDEL, W.: Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältereulation. I. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 602 (1960a).
- ²⁰ — Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältereulation. III. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 648 (1960b).
- ²¹ —, O. HALLWACHS u. W. USINGER: Sauerstoffverbrauch und Hämodynamik bei kombinierter Anwendung von Herzlungenmaschine und tiefer Hypothermie bei 10° C. *Thoraxchirurgie* **9**, 607 (1962).
- ²² BROWN, I. W., H. MCINTOSH, R. E. WHALEN and W. W. SMITH: Cinefluorographic and hemodynamic studies on perfusion hypothermia in dogs. *J. cardiovasc. Surg. (Torino)* (im Druck) (1963).
- ²³ BURTON, A. C.: Pressure-flow relationship of the systemic circulation. *Amer. J. Physiol.* **164**, 319 (1951).
- ²⁴ CLARK, L. C.: Optimal flow rate in perfusion. Extracorporeal circulation, S. 150. Symposium. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1959.
- ²⁵ CLOWES, G. H. A., L. R. DEL GUERICO and J. BARWINSKY: The cardiac output in response to surgical trauma. *Arch. Surg.* **81**, 212 (1960).
- ²⁶ —, W. E. NEVILLE, G. SAGBA and Y. SHIBOTA: The relationship of oxygen consumption, perfusion rate and temperature to the acidosis associated with cardiopulmonary circulation bypass. *Surgery* **144**, 220 (1958).
- ²⁷ COVINO, B. G., and W. R. BEAVERS: Hind limb blood flow during immersion hypothermia. *J. appl. Physiol.* **10**, 146 (1957).
- ²⁸ DE WALL, R. A., H. E. WARDEN, J. C. MELBY, H. MINOT, R. L. VARCO and C. W. LILLEHEI: Physiological responses during total body perfusion with a pump-oxygenator. *J. Amer. med. Ass.* **165**, 1788 (1957).
- ²⁹ —, R. L. VARCO and C. W. LILLEHEI: The helix reservoir pump-oxygenator. *Surg. Gynec. Obstet.* **104**, 699 (1957).
- ³⁰ DOW, J. W., J. F. DICKSON, N. A. HAMER and H. L. GADBOYS: Anaphylactoid shock due to homologous blood exchange in the dog. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **39**, 449 (1960).
- ³¹ DREW, C. E., G. KEEN and D. B. BENAZON: Profound hypothermia. *Lancet* **1959I**, 745.
- ³² EBERT, P. A., L. J. GREENFIELD, J. W. GILBERT and A. G. MORROW: Physiologic changes accompanying profound hypothermia. *Surg. Gynec. Obstet.* **113**, 138 (1961).

- ³³ GAUER, O. H.: Kreislauf des Blutes. In: LANDOIS-ROSEMAN, Physiologie des Menschen, 28. Aufl., Bd. 1, S. 65. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.
- ³⁴ GELIN, L. E., and B. LÖFSTRÖM: A preliminary study on peripheral circulation during deep hypothermia. Observations on decreased suspension stability of the blood and it's prevention. *Acta chir. scand.* **108**, 402 (1955).
- ³⁵ —, and W. C. SHOEMAKER: Hepatic blood flow and microcirculatory alterations induced by dextran of high and low viscosity. *Surgery* **49**, 713 (1961).
- ³⁶ GERBODE, F., J. J. OSBORN and J. B. JOHNSTON: Experience with perfusion hypothermia using an improved rotating disc oxygenator. *Thorax* **15**, 185 (1960).
- ³⁷ GOLLAN, F.: Physiology of cardiac surgery. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1959.
- ³⁸ HALLEY, M. M., K. REEMTSMA and O. CREEK: Hemodynamics and metabolism of individual organs during extracorporeal circulation. *Surgery* **46**, 1128 (1959).
- ³⁹ HEILBRUNN, A., and F. F. ALBRITTON: Cardiac output during and following surgical operations. *Ann. Surg.* **152**, 197 (1960).
- ⁴⁰ HOHORST, H. J., F. H. KREUTZ u. TH. BÜCHER: Über Metabolitgehalt und Metabolitkonzentration in der Leber der Ratte. *Biochem. Z.* **332**, 18 (1959).
- ⁴¹ HOLZER, H., u. E. HOLZER: Zum Reaktionsmechanismus der Triosephosphat-dehydrierung. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **291**, 67 (1952).
- ⁴² — — Bestimmung stationärer Triosephosphat-Konzentrationen in lebender Hefe. Ein Beitrag zum Mechanismus des Pasteur-Effektes. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **292**, 232 (1953).
- ⁴³ HUCKABEE, W. E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. IV. *Amer. J. Physiol.* **196**, 253 (1959).
- ⁴⁴ JOHNSON, J. A., V. GOTT and F. WELLAND: Perfusion rates of brain, intestine and heart under conditions of total body perfusion. *Amer. J. Physiol.* **200**, 551 (1961).
- ⁴⁵ KAHLER, R. L., A. GOLDBLATT and E. BRAUNWALD: Circulatory effects of profound hypothermia during extracorporeal circulation. *Amer. J. Physiol.* **202**, 523 (1962).
- ⁴⁶ KAMEYA, S., M. OZ, W. E. NEVILLE and G. CLOWES: A study of oxygen consumption during profound hypothermia induced by perfusion of the entire body. *Surg. Forum* **11**, 190 (1960).
- ⁴⁷ KIRKLIN, J. W., D. C. MCGOON, R. T. PATRICK and R. A. THEYE: What is adequate perfusion? Extracorporeal circulation, p. 125. Symposium. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1958.
- ⁴⁸ —, R. T. PATRICK and R. A. THEYE: Theory and practice in the use of a pump-oxygenator for open intracardiac surgery. *Thorax* **12**, 93 (1957).
- ⁴⁹ —, D. E. DONALD, H. G. HARSHBERGER, P. S. HETZEL, R. T. PATRICK, H. J. C. SWAN and E. H. WOOD: Studies in extracorporeal circulation. I. *Ann. Surg.* **144**, 2 (1956).
- ⁵⁰ LESAGE, A. M., C. W. SEALY and J. W. BROWN: Hypothermia and extracorporeal circulation. *Arch. Surg.* **79**, 607 (1959).
- ⁵¹ LONG, D. M., L. SANCHES, R. L. VARCO and C. W. LILLEHEI: The use of low molecular weight dextran as plasma expanders in extracorporeal circulation. *Surgery* **50**, 12 (1961).
- ⁵² LUND, I., K. JOHANSEN and J. KROG: The change in vascular resistance of the dog's brain on perfusion with cold blood and the modifying effect of CO₂ and trimetaphancamphorsulphonate (arfonad). *Acta anaesth. scand.* **2**, 149 (1958).

- ⁵³ LUNDGAARD-HANSEN, P.: Anaerober Stoffwechsel und Säuren-Basen-Haushalt bei extrakorporaler Perfusion. Thoraxchirurgie (im Druck).
- ⁵⁴ —, R. RICHTERICH, A. SENN u. B. TSCHIEREN: Anaerober Stoffwechsel und Säuren-Basen-Haushalt bei extrakorporaler Perfusion und Hypothermie. Langenbecks Arch. klin. Chir. **304**, 725 (1963).
- ⁵⁵ MCGOON, D. C., E. A. MOFFITT, R. A. THEYE and J. W. KIRKLIN: Physiologic studies during high flow, normothermic whole body perfusion. J. thorac. cardiovasc. Surg. **39**, 275 (1960).
- ⁵⁶ MOFFITT, E. A., R. T. PATRICK, H. J. C. SWAN and D. A. DONALD: A study of blood flow, venous blood oxygen saturation, blood pressure and peripheral resistance during total body perfusion. Anesthesiology **20**, 18 (1959).
- ⁵⁷ NEVILLE, W. L., S. KAMEYA, M. OZ, B. BLOOR and G. H. A. CLOWES: Profound hypothermia and complete circulation interruption: experimental and clinical physiological observations. Arch. Surg. **82**, 108 (1961).
- ⁵⁸ OVERBECK, W.: Allgemeine Gesichtspunkte zur Kombination des extrakorporalen Kreislaufs mit tiefer Hypothermie. Thoraxchirurgie **8**, 259 (1960).
- ⁵⁹ PANETH, M., R. SELLERS, V. L. GOTT, W. L. WEIRICH, P. ALLEN and R. C. READ: Physiologic studies upon prolonged pulmonary bypass. J. thorac. Surg. **34**, 570 (1957).
- ⁶⁰ PAPPENHEIMER, J. R., and J. P. MAES: A quantitative measure of the vasomotor tone in the hindlimb muscle of the dog. Amer. J. Physiol. **137**, 187 (1942).
- ⁶¹ PEIRCE, E. C., C. DABBS and W. K. ROGERS: Reduced metabolism by means of hypothermia and the low flow pump-oxygenator. Surg. Gynec. Obstet. **107**, 339 (1958).
- ⁶² PIWNICA, A., M. WEISS, C. LENFANT and CH. DUBOST: Circulatory arrest and deep hypothermia induced with a pump-oxygenator system and heat exchanger. J. cardiovasc. Surg. (Torino) **1**, 74 (1960).
- ⁶³ PONTIUS, R. A., E. WATKINS, B. S. MANHEIM, R. G. ALLEN, L. R. SAUVAGE and R. E. GROSS: Studies of acid-base derangement during total cardiac bypass. Surg. Forum **8**, 393 (1957).
- ⁶⁴ RICHARDS jr., D. W.: The effect of hemorrhage on the circulation. Ann. N.Y. Acad. Sci. **49**, 483 (1948).
- ⁶⁵ ROSENTHAL, T. B.: The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. J. biol. Chem. **173**, 25 (1948).
- ⁶⁶ SAPIRSTEIN, L. A.: Regional blood flow by fractional distribution of indicators. Amer. J. Physiol. **193**, 161 (1958).
- ⁶⁷ SCHÖNBACH, G., D. T. VEELKEN u. R. VOSS: Hämodynamische Veränderungen bei kombinierter Anwendung von Herz-Lungen-Maschinen und Hypothermie. Thoraxchirurgie **8**, 293 (1960).
- ⁶⁸ SCHMIDT-MENDE, M.: Persönliche Mitteilung 1962.
- ⁶⁹ SEALY, W. C., J. W. BROWN and W. G. YOUNG: A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. Ann. Surg. **147**, 603 (1958).
- ⁷⁰ SEALY, W. C., A. M. LESAGE and W. G. YOUNG: Profound hypothermia induced and controlled with a pump-oxygenator. L'hypothermie profonde. Internat. Symposium 1961 Paris, UNESCO, S. 29.
- ⁷¹ —, W. G. YOUNG and I. W. BROWN: Profound hypothermia combined with extracorporeal circulation for open-heart surgery. Surgery **48**, 432 (1960).
- ⁷² SENNING, A.: Oxygen consumption during extracorporeal circulation. Relation to metabolic acidosis. Minerva chir. **13**, 1405 (1958).
- ⁷³ —, and P. I. OLSSON: Changes in the vascular tonus during cerebral and regional hypothermia. Acta chir. scand. **112**, 209 (1957).

- ⁷⁴ SHIELDS, TH., and F. J. LEWIS: Rapid cooling and surgery at temperatures below 20° C. *Surgery* **46**, 164 (1959).
- ⁷⁵ SHUMAKER, H. B.: Comments on the distribution of blood flow. *Surgery* **47**, 1 (1960).
- ⁷⁶ THAUER, R.: Pathophysiologie der Hypothermie. *Thoraxchirurgie* **6**, 128 (1958).
- ⁷⁷ —, u. W. BRENDL: Hypothermie. *Progr. (Basel) Surg.* **2**, 73 (1962).
- ⁷⁸ TREDE, M. B., A. V. FOOTE and J. MALONEY: Pathophysiologic aspects of profound hypothermia with extracorporeal circulation. *Ann. Surg.* **154**, 210 (1961).
- ⁷⁹ WESOLOWSKI, S. A., and C. S. WELCH: Experimental maintenance of the circulation by mechanical pumps. *Surgery* **31**, 769 (1952).
- ⁸⁰ WOODHALL, B., and D. H. REYNOLDS: Localized cerebral hypothermia. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **97**, 194 (1958).
- ⁸¹ YEH, T. J., L. T. ELLISON and R. G. ELLISON: Hemodynamic and metabolic responses of the whole organism and individual organs to cardio-pulmonary bypass with profound hypothermia. *Surgery* **42**, 782 (1961).
- ⁸² YOUNG, W. G., W. C. SEALY, I. W. BROWN, W. W. SMITH, H. A. CALLAWAY and J. S. HARRIS: Metabolic and physiologic observations on patients undergoing extracorporeal circulation in conjunction with hypothermia. *Surgery* **46**, 175 (1959).

Dr. med. HANS G. BORST

Wiss. Assistent der Chirurgischen Universitätsklinik, 8 München 15,
Nußbaumstraße 20

Lebenslauf

Am 17. Oktober 1927 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors der Pathologie MAX BORST und seiner Frau MARGARETHE in München geboren. Ich besuchte die Volksschule und anschließend das Wilhelms-Gymnasium in München bis zur 7. Klasse. Im November 1944 wurde ich zum Militärdienst eingezogen und diente als Fallschirmjäger bis Ende März 1945. Nach halbjähriger Kriegsgefangenschaft kehrte ich nach Garmisch zurück und beschloß meine höhere Schulausbildung mit dem Abitur an der dortigen Oberschule für Jungen (1947).

Im Sommersemester 1948 immatrikulierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München und legte dort auch meine ärztlichen Vorprüfungen ab (1950).

Im Herbst 1950 folgte ich einer Einladung an die Harvard-Medical School in Boston, Mass. USA. Nach weiteren 3 vollen Studienjahren promovierte ich zum Medical Doctor (1953) und bestand die ärztliche Zulassungsprüfung in den USA (National Board of Medical Examiners).

Meine Medizinalassistentenzeit (1953—54) verbrachte ich an der Stanford-University in San Francisco (Prof. EMILE HOLMAN). Darauf folgten $2\frac{1}{4}$ Jahre am physiologischen Institut der Harvard School of Public Health in Boston, wo ich als „Fellow in Physiology“ tätig war (Prof. JAMES L. WHITTENBERGER). Im Oktober 1956 kehrte ich nach Deutschland zurück. Das Deutsche Staatsexamen holte ich nach und promovierte zum Dr. med. an der Universität Marburg mit einer Abhandlung über den „Einfluß von Hypoxie und Hypercapnie auf die Lungengefäße des Hundes“ (1958). Seither bin ich wissenschaftlicher Assistent bei Herrn Prof. ZENKER, zunächst an der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg und seit Oktober 1958 an der Chirurgischen Universitätsklinik in München.

Seit 1953 bin ich mit Frau HANNAH-MARIA, geb. MEISTER, verheiratet. Aus dieser Ehe sind 3 Kinder hervorgegangen.

